

PCT

世界知的
国際特許

特許協力条約に基づいて

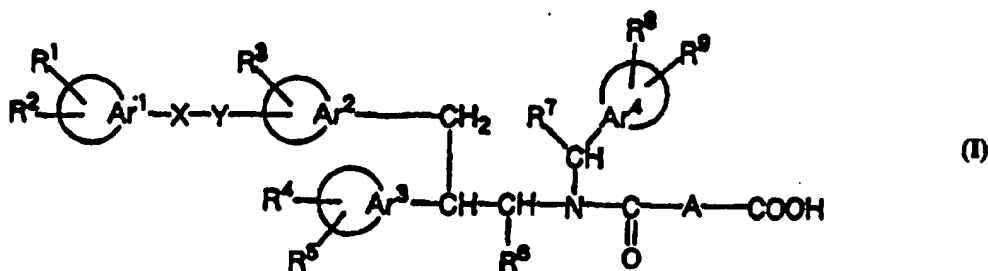


WO 9605169A1

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 233/13, 233/25, C07D 213/56, 215/12, 235/14, 263/56, 277/64, 307/52, 307/81, 317/60, 333/20, 413/12, 413/14, A61K 31/19, 31/34, 31/36, 31/38, 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/05169 (43) 国際公開日 1996年2月22日(22.02.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01589 (22) 国際出願日 1995年8月10日(10.08.95) (30) 優先権データ 特願平6/212147 1994年8月12日(12.08.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩沢善一(IWASAWA, Yoshikazu)[JP/JP] 青山哲也(AOYAMA, Tetsuya)[JP/JP] 川上久美子(KAWAKAMI, Kumiko)[JP/JP] 新井幸恵(ARAI, Sachie)[JP/JP] 佐藤俊彦(SATOH, Toshihiko)[JP/JP] 門田芳明(MONDEN, Yoshiaki)[JP/JP] 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>	

(54) Title : N,N-DISUBSTITUTED AMIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 N,N-二置換アミド酸誘導体

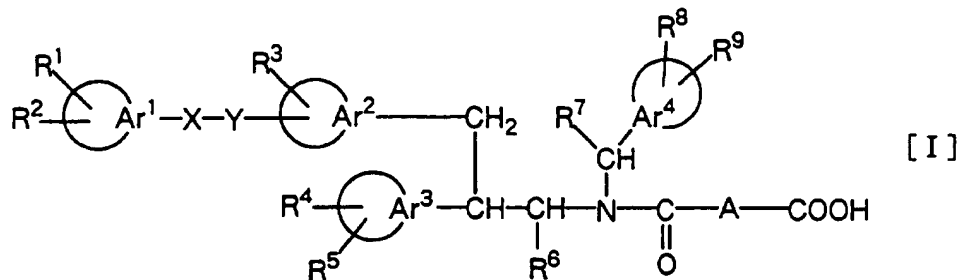


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I), a medicinally acceptable salt or ester thereof, and an antineoplastic containing the same as the active ingredient, wherein Ar¹, Ar², Ar³ and Ar⁴ represent each aryl or heteroaryl, A represents an optionally substituted hydrocarbon group; X and Y represent each oxygen, sulfur, carbonyl, -CHR^a (R^a being hydrogen or lower alkyl) or -NR^b (R^b being hydrogen or lower alkyl), or X and Y are combined together to represent vinylene or ethynylene; R¹, R², R³, R⁸ and R⁹ represent each hydrogen, halogeno, hydroxy, lower alkyl or lower alkoxy; R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, halogeno, hydroxy, amino, nitro, cyano, carboxy, lower alkoxy, carbamoyl, lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower fluoroalkyl or lower alkoxy; R⁶ represents lower alkyl; and R⁷ represents hydrogen or lower alkyl; provided when one of X and Y represents oxygen, sulfur or -NR^b, the other of them represents carbonyl or -CHR^a.

(57) 要約

本発明は一般式 [I]



[式中、Ar¹、Ar²、Ar³及びAr⁴はアリール基、複素芳香環基；Aは置換されていてもよい炭化水素基；X及びYは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、-CHR^a-（R^aは水素原子、低級アルキル基）若しくは-NR^b-（R^bは水素原子、低級アルキル基）で表される基、又はX及びYが一緒になってビニレン基若しくはエチニレン基；R¹、R²、R³、R⁸及びR⁹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基；R⁴及びR⁶は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基、低級アルコキシ基；R⁵は低級アルキル基；R⁷は水素原子、低級アルキル基を意味する。ただし、X及びYのいずれか一方が酸素原子、硫黄原子、-NR^b-で表される基を意味する場合、他方はカルボニル基、-CHR^a-で表される基を意味する] で表される化合物、その医薬として許容されうる塩又はエステル及びそれらを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	イギリス	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SS	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー		マラヴィア共和国	SZ	スワジランド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
				PL	ポーランド		

明 細 書

N, N-二置換アミド酸誘導体

5

技 術 分 野

本発明は新規なN, N-二置換アミド酸誘導体に関する。更に詳しくは、本発明のN, N-二置換アミド酸誘導体は生体内の蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻害することにより、癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、抗腫瘍作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

10

背 景 技 術

ras癌遺伝子は突然変異により活性化され、その翻訳生産物であるRas蛋白質は正常細胞を癌細胞へと形質転換する上で、重要な役割を果たしている。このras癌遺伝子の活性化は、結腸直腸癌や膵臓癌等の多くの癌で観察され、その割合はヒト癌全体の約25%に達すると言われている。したがって、これらras癌遺伝子の活性化を抑えたり、また、その生産物たるRas蛋白質の機能を阻害すれば、癌化の抑制に繋り抗癌効果が期待できる。

15

ところで、最近、Ras蛋白質の機能発現には、Ras蛋白質自身のファルネシル化が必要であり、このファルネシル化を阻害すると、Ras蛋白質の細胞膜への局在性が抑えられ、癌細胞への形質転換が阻害されることが明らかとなった。蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) は、このRas蛋白質のファルネシル化を触媒する酵素であり、この酵素を阻害すれば発癌Ras蛋白質の機能発現を抑えることができる。また、この酵素は生体内において、極めて限られた蛋白質のファルネシル化にしか関与せず、そのため、この酵素の阻害剤は、安全で、非常に選択性の高い抗癌剤となることが期待される。これら観点から、近年、数多くのPFT阻害剤が開発されてきた [セル (Cell)、第57巻、1167-1177頁 (1989年); プロシーディング・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc.Natl.Acad.Sci.)、第86巻、8323-8327頁 (1989年); 同第90巻、2281-2285頁 (1993年); サイエンス (Science)、第245巻、379-385頁 (1989年); 同第260巻、1934-1937頁 (1993年); 同第260

30

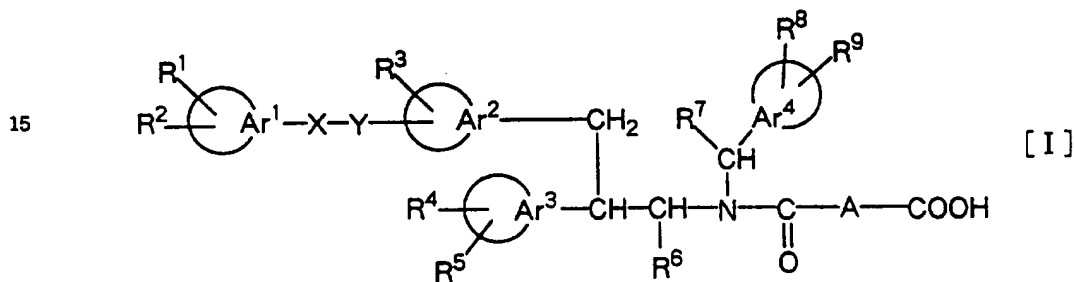
巻、1937 - 1942 頁 (1993 年) ; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミ
 ストリー (J.Biol.Chem.)、第 266 巻、15575 - 15578 頁 (1991 年) ; ジャー
 ナル・オブ・アンティバイオティクス (J.Antibiotics)、第 46 巻、222 - 227
 頁 (1993 年) ; 特開平 5 - 201869 号公報 ; 同 5 - 213992 号公報等参照]。

- 5 しかしながら、現在までのところ、報告された全ての PFT 阻害剤は細胞内
 での活性が低かったり、in vivo (生体内) での効果が不十分である等、なお
 医薬としての開発には問題が残されている。

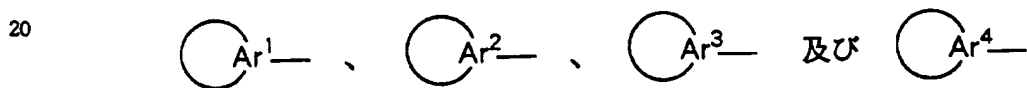
発明の開示

- 10 本発明の目的は、蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻
 害することにより、癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、その結果、抗
 腫瘍効果をもたらす新規な抗腫瘍剤を提供することである。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、



- 25 は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を ; A は低級アルキル基、
 水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低
 級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 8 の飽和又は不飽和脂肪族炭
 30 化水素基を ; X 及び Y は同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、カルボニ
 ル基、-CHR^a- (ここにおいて、R^a は水素原子又は低級アルキル基を示す)
 若しくは -NR^b- (ここにおいて、R^b は水素原子又は低級アルキル基を示す)
 で表される基、又は X 及び Y が一緒になってビニレン基若しくはエチニレン
 基を ; R¹、R²、R³、R⁸ 及び R⁹ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、

水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^4 及び R^5 は同一又は異な
って、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カ
ルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキ
ルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フル
5 オロアルキル基又は低級アルコキシ基を； R^6 は低級アルキル基を； R^7 は水素
原子又は低級アルキル基を意味する。ただし、X及びYのいずれか一方が酸
素原子、硫黄原子又は $-NR^8-$ （ここにおいて、 R^8 は前記の意味を有する）で
表される基を意味する場合、他方はカルボニル基又は $-CHR^9-$ （ここにおい
て、 R^9 は前記の意味を有する）で表される基を意味する]で表される化合物
10 が蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻害することにより、
癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、その結果、抗腫瘍剤として有用で
あることを見出し本発明を完成した。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物、その医薬として許容されうる塩
又はエステル及びその用途に関する。

15 本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

アリール基とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味し、フ
ェニル基、ナフチル基が好適である。

複素芳香環基とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同
一又は異なって選ばれる1又は2の複素原子を含有する5員若しくは6員の単
20 環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記アリール基が縮合し
た、若しくは同一又は異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合
環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾ
リル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、オ
キサゾリル基、イソキサゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イ
25 ソチアゾリル基、インドリル基、ベンゾフランニル基、ベンゾチエニル基、ベ
ンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベ
ンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、
キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキ
サリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げら
30 れ、中でもフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾ

リル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基等が好適である。

5 低級アルキル基とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基等が好適である。

10 低級ヒドロキシアルキル基とは、水酸基を有する前記低級アルキル基、即ち、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられ、中でもヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が好適である。

15 低級アルコキシ基とは、炭素数1ないし6のアルコキシ基又はアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、エトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

20 低級カルボキシアルキル基とは、カルボキシル基を有する前記低級アルキル基、即ち、炭素数1ないし7のカルボキシアルキル基を意味し、例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基等が挙げられ、中でもカルボキシメチル基、カルボキシエチル基等が好適である。

25 アラルキル基とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-(2-ナフチル)エチル基等が挙げられ、中でもベンジル基、フェネチル基、2-ナフチルメチル基等が好適である。

30 飽和脂肪族炭化水素基としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基が挙げられ、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等が好適である。

不飽和脂肪族炭化水素基とは、炭素鎖上任意の位置に1又は2以上、好ましくは1又は2の二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えばビニレン基、プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、1,3-ブタジエニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、1,3-ペンタジエニレン基、1,4-ペンタジエニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、1,3-ヘキサジエニレン基、1,4-ヘキサジエニレン基、1,5-ヘキサジエニレン基、1,3,5-ヘキサトリエニレン基、1-ヘプテニレン基、2-ヘプテニレン基、3-ヘプテニレン基、1,3-ヘプタジエニレン基、1,4-ヘプタジエニレン基、1,5-ヘプタジエニレン基、1,6-ヘプタジエニレン基、1,3,5-ヘプタトリエニレン基、1-オクテニレン基、2-オクテニレン基、3-オクテニレン基、4-オクテニレン基、1,3-オクタジエニレン基、1,4-オクタジエニレン基、1,5-オクタジエニレン基、1,6-オクタジエニレン基、1,7-オクタジエニレン基、2,4-オクタジエニレン基、2,5-オクタジエニレン基、2,6-オクタジエニレン基、3,5-オクタジエニレン基、1,3,5-オクタトリエニレン基、2,4,6-オクタトリエニレン基、1,3,5,7-オクタテトラエニレン基等が挙げられ、中でもプロペニレン基、1-ブテニレン基、1,3-ブタジエニレン基、1-ペンテニレン基等が好適である。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、例えばフッ素原子、塩素原子が好適である。

低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数1ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

低級アルキルカルバモイル基とは、前記低級アルキル基により、モノ置換又はジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。

低級フルオロアルキル基とは、フッ素原子を有する前記低級アルキル基、

即ち、炭素数1ないし6のフルオロアルキル基を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

5 一般式 [I] で表される化合物の塩としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば末端のカルボキシル基、 R^4 及び/若しくは R^5 がカルボキシル基である場合の当該カルボキシル基又は式中Aで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩、又は R^4
10 及び/若しくは R^5 がアミノ基である場合の当該アミノ基又は塩基性の複素芳香環を有する場合の当該塩基性複素芳香環上における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例
15 えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

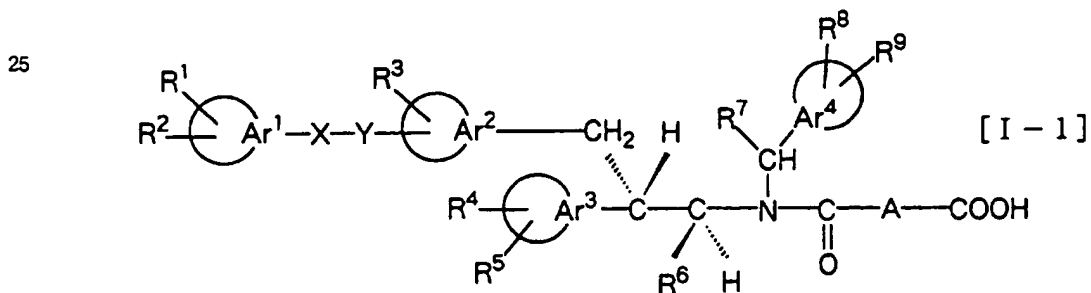
該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん
20 酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物のエステルとしては、末端のカルボキシル基、
25 R^4 及び/若しくは R^5 がカルボキシル基である場合の当該カルボキシル基又は式中Aで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステ
30

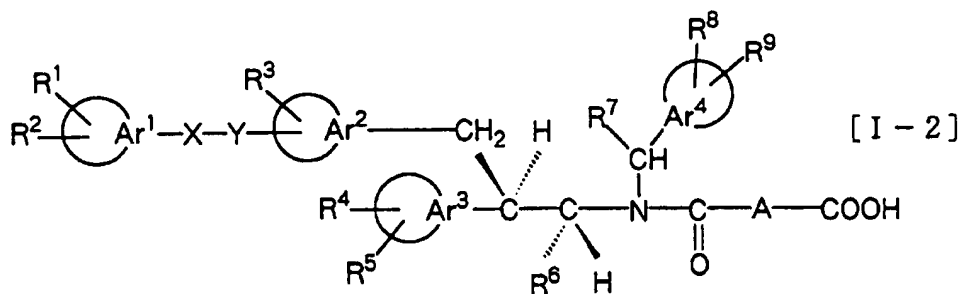
ル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基、2-
 ブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メ
 トキシエチル基、2-エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基とのエ
 ステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオ
 キシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基とのエステル、メトキ
 シカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アルコ
 キシカルボニルアルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等の低級カル
 ボキシアルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、
 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシ
 カルボニルオキシアルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等
 の低級カルバモイルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエス
 テル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基
 等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基との
 エステル等が挙げられる。

更に末端のカルボキシル基又は式中Aで表される飽和若しくは不飽和脂肪
 族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有す
 る場合の当該カルボキシル基の γ 位又は δ 位に水酸基が存在するとき、当該
 水酸基とカルボキシル基の間で分子内エステル、即ち、5員又は6員のラク
 トン環を形成してもよい。

また、本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジア
 ステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発
 明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。中
 でも、一般式 [I-1]



30 又は一般式 [I-2]

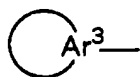


[式中、

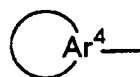


A、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は前記の意味を有する]
で表される化合物が好ましい。

一般式 [I] で表される化合物中、



がフェニル基である化合物及び



がナフチル基、ベンゾフラニル基又はベンゾチエニル基である化合物が好適である。

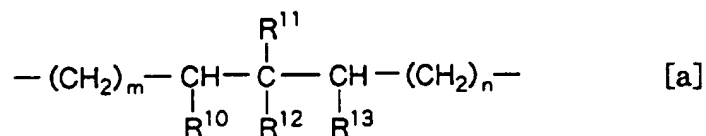
20 X及びYは同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、-CHR^a- (ここにおいて、R^aは水素原子又は低級アルキル基を示す) 若しくは-NR^b- (ここにおいて、R^bは水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される基、又はX及びYが一緒になってビニレン基若しくはエチニレン基を意味する。ただし、X及びYのいずれか一方が酸素原子、硫黄原子又は-NR^b- (ここにおいて、R^bは前記の意味を有する) で表される基を意味する場合、
25 他方はカルボニル基又は-CHR^a- (ここにおいて、R^aは前記の意味を有する) で表される基を意味する。

一般式 [I] の式中、Xが-NR^b- (ここにおいて、R^bは前記の意味を有する) で表される基であり、かつYがカルボニル基である化合物、Xが酸素原子
30 であり、かつYが-CHR^a- (ここにおいて、R^aは前記の意味を有する) で

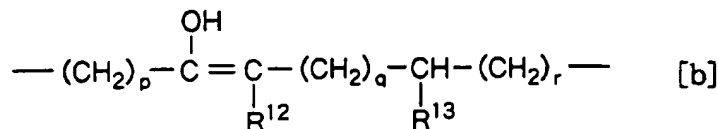
表される基である化合物、X及びYがともに $-\text{CHR}^a-$ （ここにおいて、 R^a は前記の意味を有する）で表される基である化合物又はX及びYが一緒になってビニレン基である化合物が好ましい。

一般式 [I] で表される化合物中、Aで表される低級アルキル基、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ばれた置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基とは、無置換の前記飽和脂肪族炭化水素基若しくは前記不飽和脂肪族炭化水素基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記飽和脂肪族炭化水素基若しくは前記不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、該置換基は低級アルキル基、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1ないし3選択することができる。

Aが式 [a]



（ここにおいて、 R^{10} は水素原子、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基又はカルボキシル基を； R^{11} は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を； R^{12} は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を； R^{13} は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を；m及びnは同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する）で表される基である化合物及びAが式 [b]

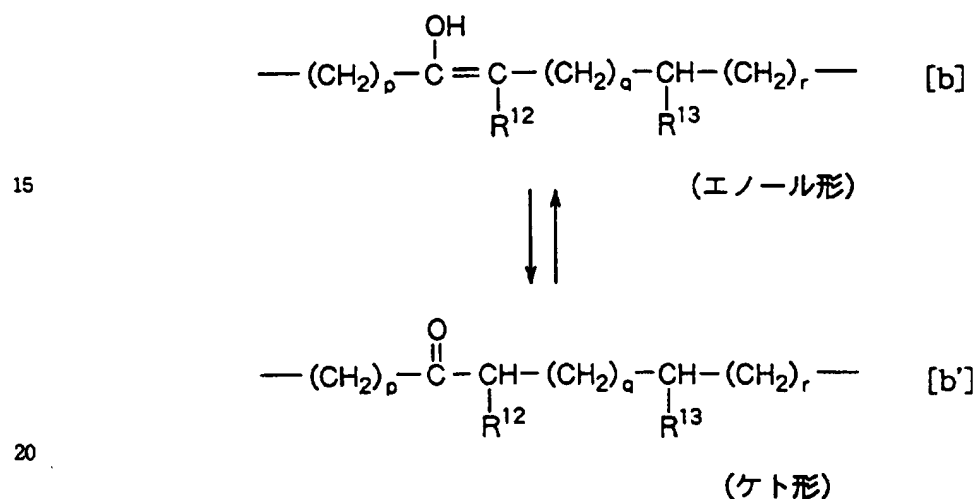


（ここにおいて、 R^{12} は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を； R^{13} は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を；pは0又は1を；q及びrは同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する）で表される基である化合物が好適である。

Aが式 [a] で表される場合、R¹⁰としては、水素原子、水酸基、カルボキシル基等が、R¹¹としては、カルボキシル基、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキル基等が、R¹²及びR¹³としては水素原子、カルボキシル基等が好適であり、m及びnが同一又は異なって、0又は1の場合が好適である。

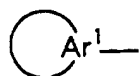
5 Aが式 [b] で表される場合、R¹²としてはヒドロキシメチル基等の低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基等が、R¹³としては水素原子が、p、q及びrとしては0が特に好適である。

また、一般的に式 [b] で表されるような部分構造を有する化合物の場合、下記に示すごとく、エノール形とケト形の互変異性が存在することがよく知られているが、本発明の化合物はエノール形、ケト形の異性体及びそれらの混合物をも包含する。



(ここにおいて、R¹²、R¹³、p、q及びrは前記の意味を有する)

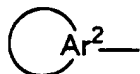
R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、



で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

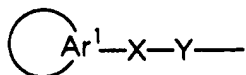
30 R³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキ

シ基を意味し、



5 で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

また、一般式 [I] の式中、



10 で表される基も R^3 と同様に上記アリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、



で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

20 R^6 としては、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適であり、特にメチル基、エチル基等が好ましい。

R^7 としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適であり、特に水素原子、メチル基等が好ましい。

R^8 及び R^9 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、



で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

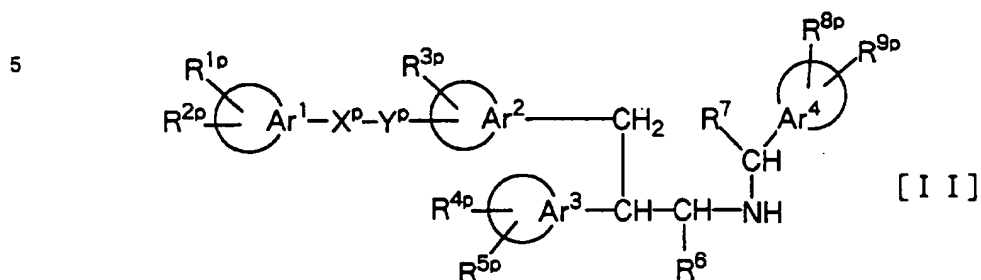
次に本発明化合物の製造法について説明する。

30 一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法 1、2、3、4、

5又は6に示す方法により製造することができる。

製造法1

一般式 [II]



10 [式中、

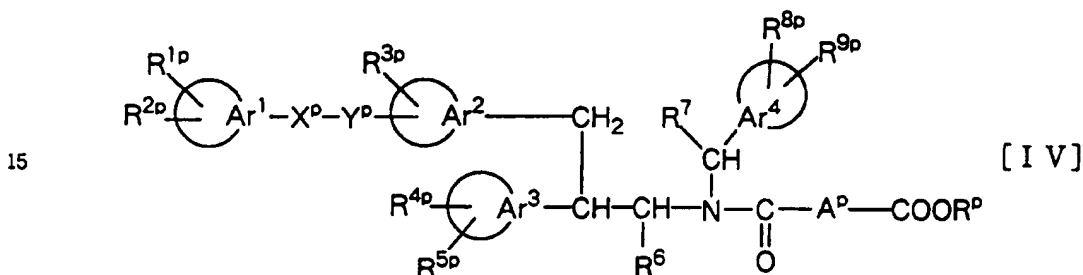


は同一又は異なって、アリアル基又は複素芳香環基を； X^p 及び Y^p は同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、 $-\text{CHR}^a-$ （ここにおいて、 R^a は水素原子又は低級アルキル基を示す）若しくは $-\text{NR}^{b^p}-$ （ここにおいて、 R^{b^p} は水素原子、低級アルキル基又はイミノ基の保護基を示す）で表される基、又は X^p 及び Y^p が一緒になってビニレン基若しくはエチニレン基を； R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{8p} 及び R^{9p} は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^{4p} 及び R^{5p} は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、低級アルコキシ基又は保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルボキシル基若しくは低級ヒドロキシアルキル基を； R^6 は低級アルキル基を； R^7 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。ただし、 X^p 及び Y^p のいずれか一方が酸素原子、硫黄原子又は $-\text{NR}^{b^p}-$ （ここにおいて、 R^{b^p} は前記の意味を有する）で表される基を意味する場合、他方はカルボニル基又は $-\text{CHR}^a-$ （ここにおいて、 R^a は前記の意味を有する）で表される基を意味する]で表される化合物と、一般式 [III]



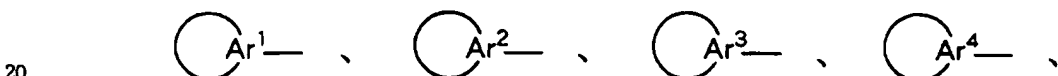
5

[式中、A^pは低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基及びアラルキル基並びに保護されていてもよい、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基及び低級カルボキシアルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基を；R^pは水素原子又はカルボキシル基の保護基を意味する] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させ、一般式 [IV]



15

[式中、



20

A^p、X^p、Y^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}及びR^pは前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

一般式 [III] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

25

また、一般式 [III] のカルボン酸を用いる場合には、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

30

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] のカルボン酸又はその反応性

誘導体との反応は、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、一般式 [III] のカルボン酸又はその反応性誘導体を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モル用いて行われる。

5 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非
10 プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ~ 100°C である。

反応時間は、通常、5 分間~7 日間、好ましくは 10 分間~24 時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。
15

当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。
20

当該塩基の使用量は、一般式 [III] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モルである。

一般式 [III] の化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。
25

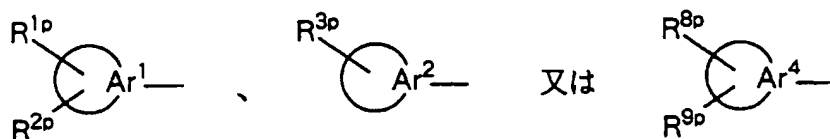
一般式 [III] の化合物の混合酸無水物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。また、両端のカルボキシル基の間で分子内酸無水物を形成させるか、
30

一般式 [III] の式中、A^pで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基を有する場合、当該カルボキシル基と反応に関与するカルボキシル基の間で分子内酸無水物を形成させ、カルボン酸の反応性誘導体とすることができる。

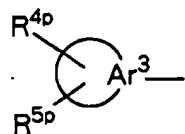
5 一般式 [III] の化合物の活性エステルは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物; 4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

15 一般式 [III] の化合物の活性アミドは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

式中、



20 で表される基上に水酸基が存在する場合、A^pで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上に水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基が存在する場合及び



25 で表される基上に水酸基、アミノ基、カルボキシル基又は低級ヒドロキシアルキル基が存在する場合、当該水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、アミノ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。また、X^p及びY^pのい

30

れか一方が $-NR^m-$ （ここにおいて、 R^m は前記の意味を有する）で表される基で表される基であり、他方が $-CHR^a-$ （ここにおいて、 R^a は前記の意味を有する）で表される基の場合、 R^m としては、低級アルキル基又はイミノ基の保護基が好ましく、 R^m がイミノ基の保護基のとき、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

5

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシ

10

ル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

アミノ基又はイミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばトリフルオロアセチル基等の低級ハロアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級ハロアルコキシカルボニル基；例えば2-プロベニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等、更にアミノ基の保護基としては、例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、p-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特に、アセチル基、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

15

20

25

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロベニル基等の

30

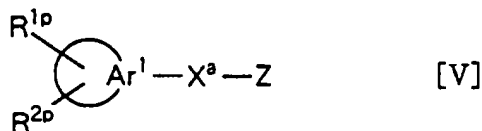
低級アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

5 反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

10 保護基の除去はその種類により異なるが、文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン (T.W.Greene) 著、John Wiley & Sons社 (1981年) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

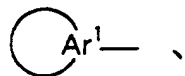
15 製造法2

一般式 [V]



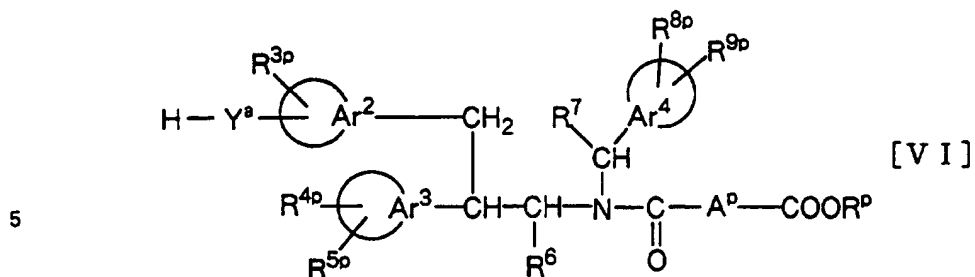
20

[式中、X^aはカルボニル基又は-CHR^a-（ここにおいて、R^aは前記の意味を有する）で表される基を；Zは脱離基を意味し；



25

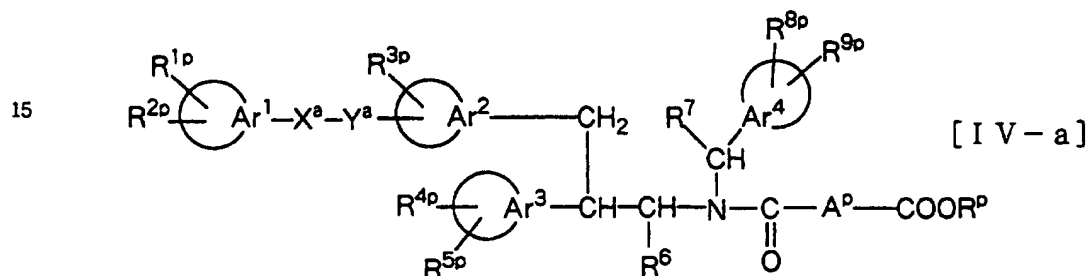
R^{1p}及びR^{2p}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VI]



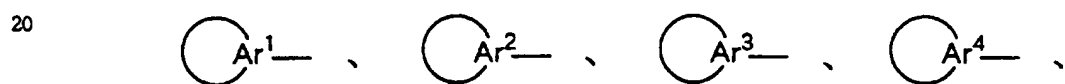
[式中、Y^aは酸素原子、硫黄原子又は-NR^b-（ここにおいて、R^bは前記の意味を有する）で表される基を意味し；



A^p、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}及びR^pは前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV - a]



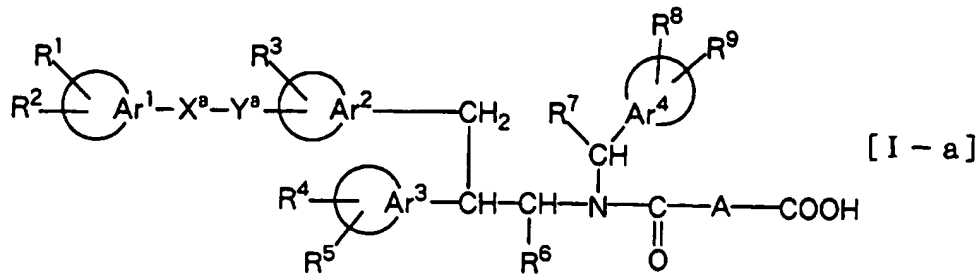
[式中、



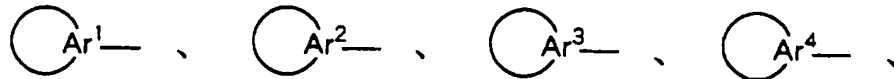
A^p、X^a、Y^a、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}及びR^pは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - a]

25

30



[式中、



A、X^a、Y^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法2は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の - X - Y - で表される部分が、- COO -、- COS -、- CONR^b -、- CHR^bO -、- CHR^bS - 又は - CHR^bNR^b - (ここにおいて、R^b及びR^bは前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I-a] で表される化合物を合成するための製造法である。

一般式 [V] で表される化合物と一般式 [VI] で表される化合物との反応は、通常、一般式 [VI] で表される化合物1モルに対して、一般式 [V] で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非

プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。
反応温度は、通常、-70°Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20°C~100°Cである。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

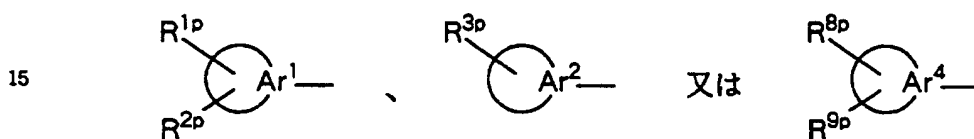
また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことが好

ましく、特に、一般式 [VI] の式中の Y^a が -NR^o- で表される基でない場合には、例えば水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソ
 5 プロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニン等の有機塩基の存在下に行うことが必須である。

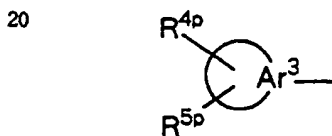
当該塩基の使用量は、一般式 [V] で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モルである。

一般式 [V] の式中、Z で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又は例えばメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基若しくはベンゼンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

式中、



で表される基上に水酸基が存在する場合、A^p で表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上に水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基が存在する場合及び



で表される基上に水酸基、アミノ基、カルボキシル基又は低級ヒドロキシアルキル基が存在する場合、当該水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、アミノ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

当該水酸基の保護基、アミノ基の保護基及びカルボキシル基の保護基としては、前記製造法 1 に記載した保護基を挙げることができる。

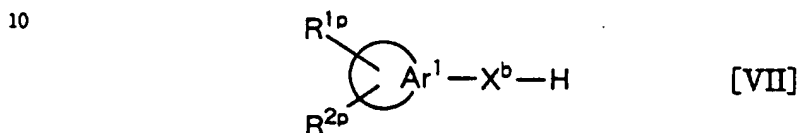
30 反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV - a] で表される化合物の粗

生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV - a] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで、一般式 [I - a] の化合物を製造することができる。

5 保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I - a] の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

製造法 3

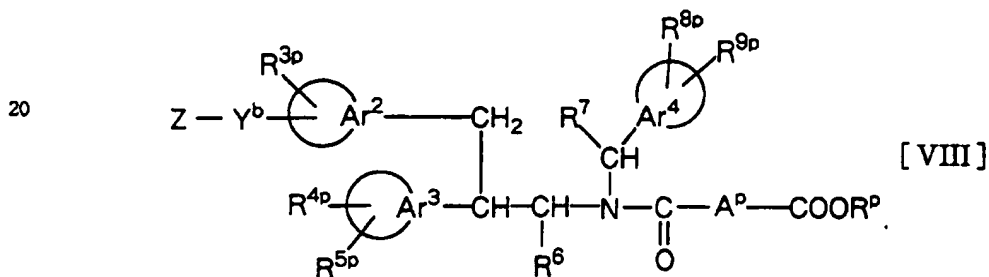
一般式 [VII]



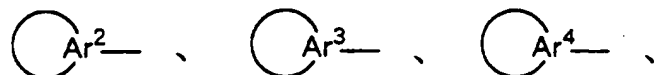
[式中、X^bは酸素原子、硫黄原子又は-NR^b-（ここにおいて、R^bは前記の意味を有する）で表される基を意味し；



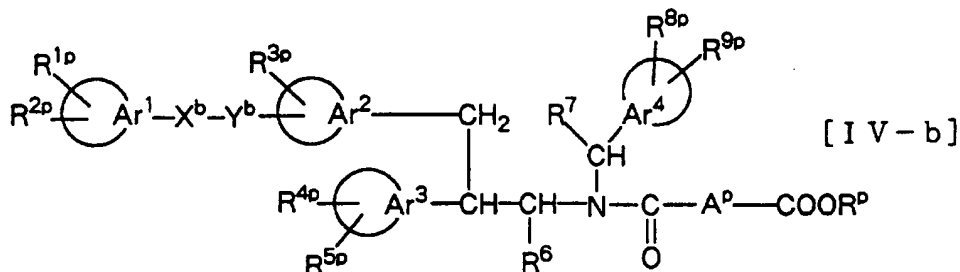
R^{1ᵖ}及びR^{2ᵖ}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VIII]



25 [式中、Y^bはカルボニル基又は-CHR^a-（ここにおいて、R^aは前記の意味を有する）で表される基を意味し；



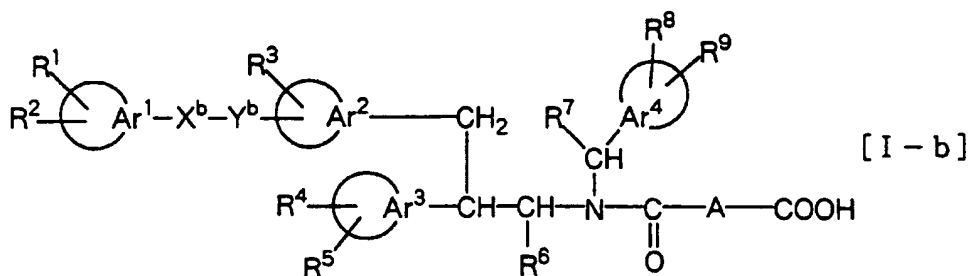
A^p、Z、R^{3ᵖ}、R^{4ᵖ}、R^{5ᵖ}、R⁶、R⁷、R^{8ᵖ}、R^{9ᵖ}及びR^aは前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV - b]



[式中、



A^p 、 X^b 、 Y^b 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8p} 、 R^{9p} 及び R^p は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-b]



[式中、



A 、 X^b 、 Y^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

製造法3は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の $-X-Y-$ で表される部分が、 $-OCO-$ 、 $-SCO-$ 、 $-NR^aCO-$ 、 $-OCHR^a-$ 、 $-SCHR^a-$ 又は $-NR^aCHR^a-$ (ここにおいて、 R^a 及び R^b は前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I-b] で表される化合物を合成するための製造法である。

上記製造法は、通常、不活性溶媒中、好ましくは塩基の存在下、一般式 [VIII] で表される化合物1モルに対して、一般式 [VII] で表される化合物を

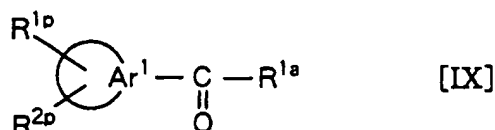
30

1 モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて行うことができる。その際の不活性溶媒及び塩基の種類、更に反応条件等については前記製造法2の記載をそのまま適用することができ、したがって、反応及び反応後の後処理等は、全て製造法2に準じて行うことが好ましい。

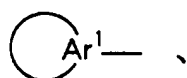
5 なお、上記製造法2及び3において、特にX^a又はY^aがカルボニル基を意味する場合、Zに相当する基が水酸基である化合物、即ち、Z及びそれに隣接するX^a又はY^aが一緒になってカルボキシル基を意味する化合物を用いることができ、その際の反応条件等は、前記製造法1の一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応における反応条件に準ずることが好ましい。

製造法4

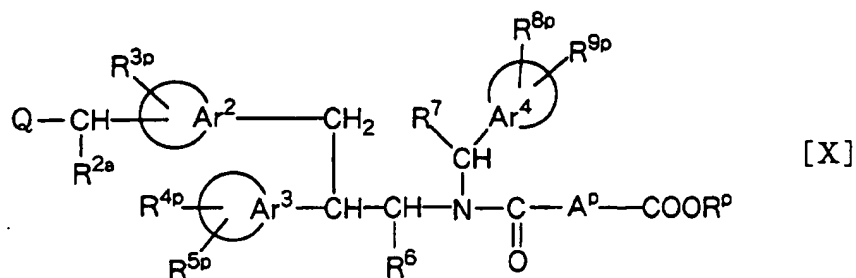
一般式 [IX]



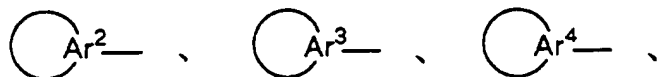
[式中、R^{1a}は水素原子又は低級アルキル基を意味し；



R^{1a}及びR^{2a}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [X]

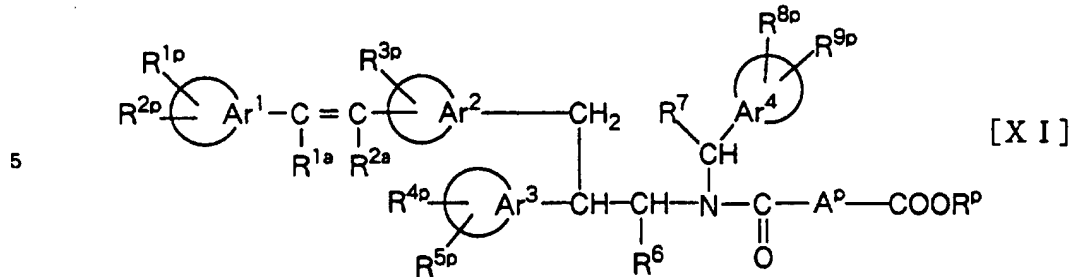


[式中、Qはトリフェニルホスホニオ基、ジメトキシホスホリル基又はジエトキシホスホリル基を；R^{2a}は水素原子又は低級アルキル基を意味し；

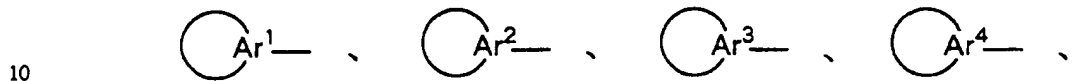


A^p、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R⁶、R⁷、R^{8a}、R^{9a}及びR^pは前記の意味を有する] で表さ

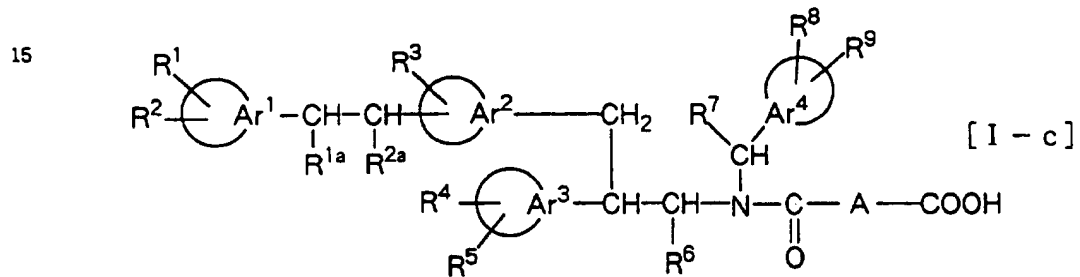
れる化合物とを反応させ、一般式 [XI]



[式中、



A^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}、R^p、R^{1a}及びR^{2a}は前記の意味を有する]で表される化合物とし、続いて化合物 [XI] を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - c]



20 [式中、



A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1a}及びR^{2a}は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

25 製造法4は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の - X - Y - で表される部分が、- CHR^{1a}CHR^{2a}- (ここにおいて、R^{1a}及びR^{2a}は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I - c] で表される化合物を合成するための製造法である。

30 一般式 [IX] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物との反応

は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例
5 えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、 -100°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -70°C ～ 50°C である。

10 反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。特に、一般式 [X] の式中のQがトリフェニルホスホニオ基である場合には、例えば水酸化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩
15 基の存在下に行うことが好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式 [X] で表される化合物中、Qがトリフェニルホスホニオ基である化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

次に、上記工程で得られた化合物 [XI] を還元する反応は、通常、不活性
20 溶媒中、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒又は白金触媒等を用いる接触還元により行うことが好ましい。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類又は酢酸等が挙げられる。

反応温度は、通常、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

25 反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [XI] 1モルに対して、通常、0.01～1モル、好ましくは0.05～0.2モルである。

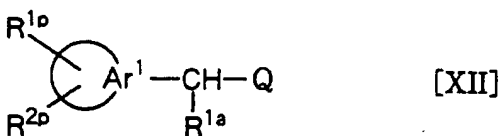
30 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式

[I - c] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法 5

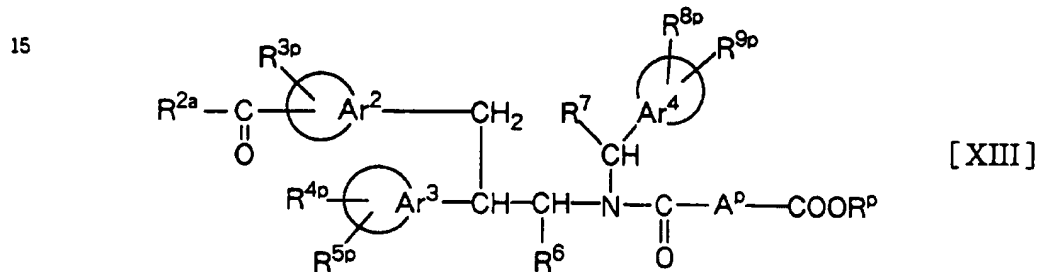
5 一般式 [XII]



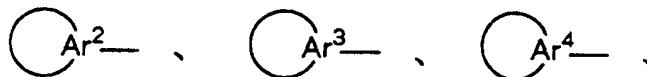
[式中、



Q、R^{1p}、R^{2p}及びR^{1a}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XIII]



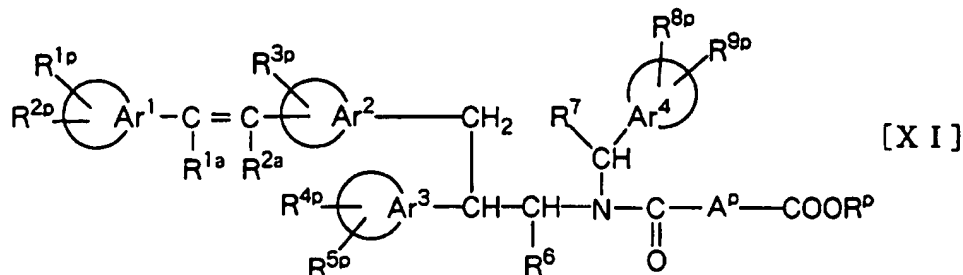
20 [式中、



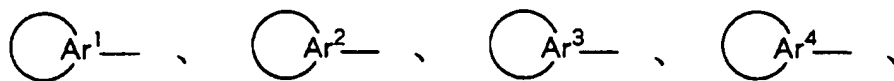
A^p、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}、R^p及びR^{2a}は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [XI]

25

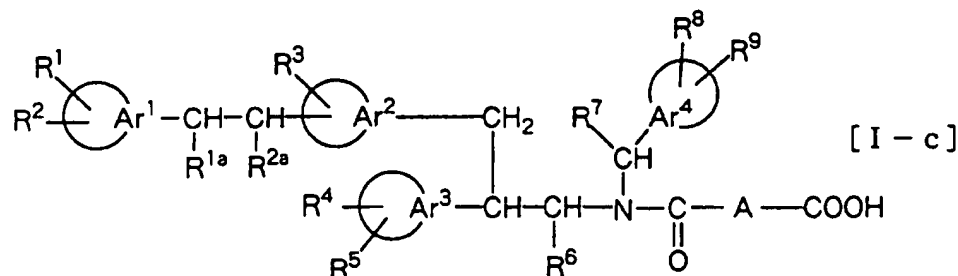
30



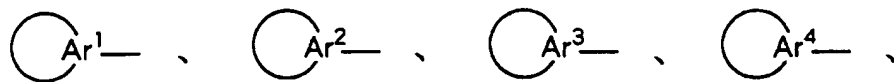
[式中、



A^p 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8p} 、 R^{9p} 、 R^p 、 R^{1a} 及び R^{2a} は前記の意味を有する]で表される化合物とし、続いて化合物 [XI] を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - c]



[式中、



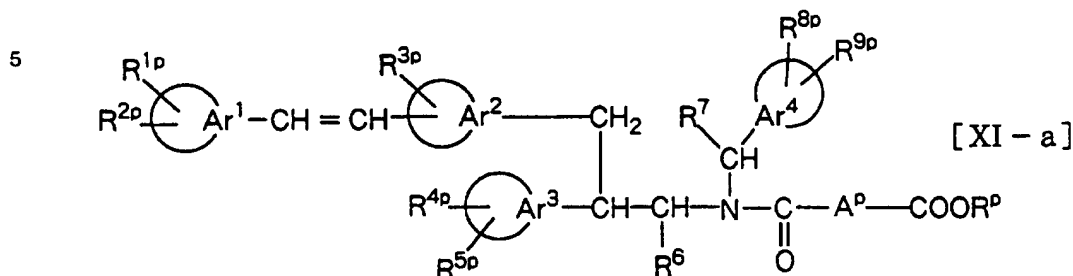
A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{1a} 及び R^{2a} は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法5は、前記製造法4と同じく、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の - X - Y - で表される部分が、-CHR^{1a}CHR^{2a}- (ここにおいて、 R^{1a} 及び R^{2a} は前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I - c] で表される化合物を合成するための製造法である。

製造法5は、製造法4の原料化合物の化合物 [IX] と化合物 [X] を、それぞれ化合物 [XIII] と化合物 [XII] に置き換えた反応に等しく、したがって、反応の方法及び条件等は全て製造法4に準じて行うことができる。

30

なお、前記製造法4及び5で合成中間体として得られる一般式 [XI] で表される化合物のうち、式中の R^{1a} 及び R^{2a} で表される基がともに水素原子である場合、即ち、一般式 [XI - a]

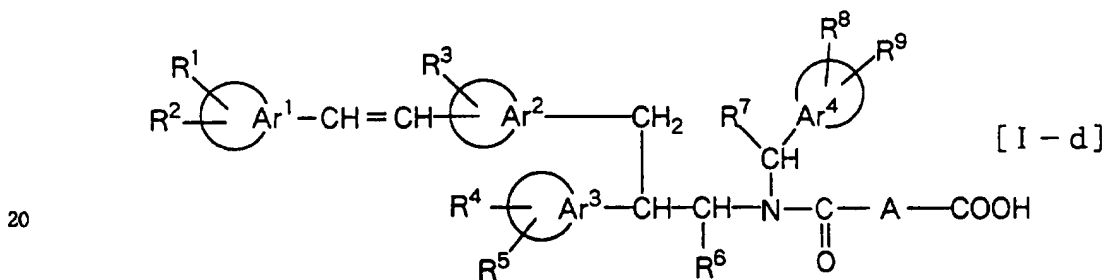


10 [式中、



A^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p} 及び R^p は前記の意味を有する] で表される化合物を、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式

15 [I - d]



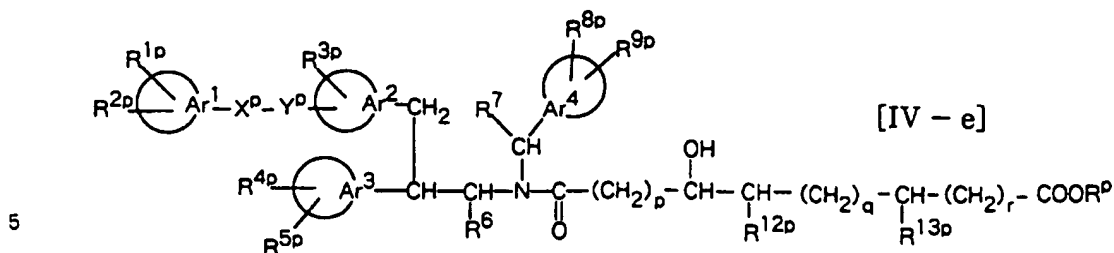
[式中、



25 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及び R⁹ は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

製造法6

一般式 [IV - e]



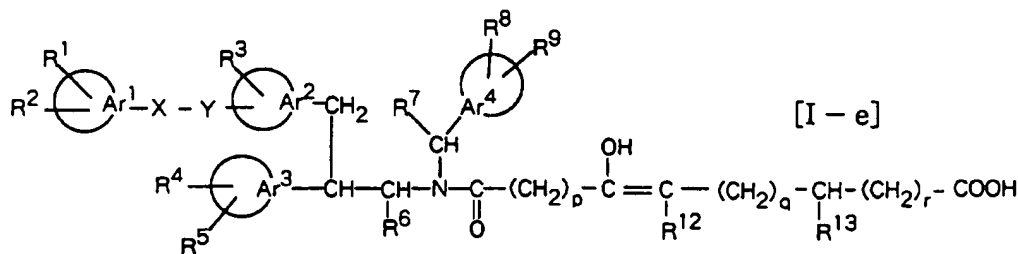
[式中、R^{12p}は水素原子又は保護されていてもよい低級ヒドロキシアルキル基若しくはカルボキシル基、R^{13p}は水素原子又は保護されていてもよい水酸基若しくはカルボキシル基を意味し；

10



X^p、Y^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}、R^p、p、q及びrは前記の意味を有する]で表される化合物を酸化後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - e]

15



20

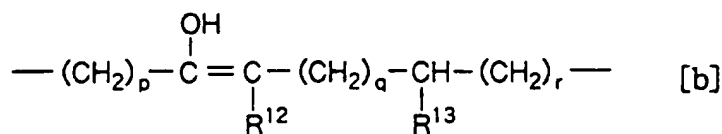
[式中、



X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³、p、q及びrは前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

25

製造法6は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のAが式 [b]



30

(ここにおいて、R¹²、R¹³、p、q及びrは前記の意味を有する)で表される基

である化合物、即ち、一般式 [I - e] で表される化合物を合成するための製造法である。

一般式 [IV - e] で表される化合物を酸化する反応は、通常、不活性溶媒中、12 - I - 5 トリアセトキシパーヨーデナンを用いる、所謂 Dess - Martin 酸化；塩化オキサリルとジメチルスルホキシドを用いる、所謂スワン (Swern) 酸化；三酸化イオウ・ピリジン錯体；クロロクロム酸ピリジニウム；活性二酸化マンガン；テトラ - n - プロピルアンモニウムパールテネート等により行うことが好ましい。

当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

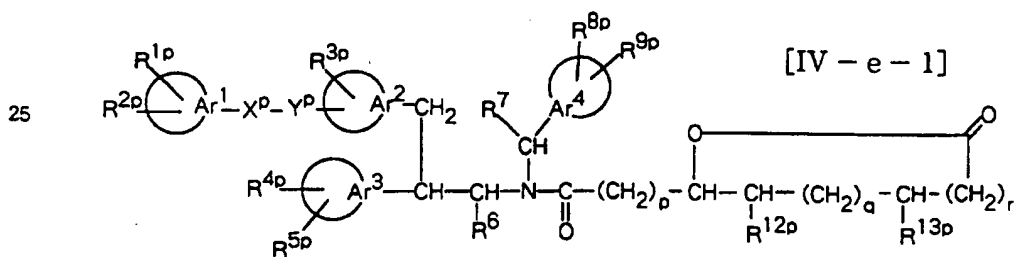
反応温度は、使用する酸化剤の種類等により異なるが、通常、 -100°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -70°C ~ 100°C である。

反応時間は、通常、5 分間 ~ 7 日間、好ましくは 10 分間 ~ 24 時間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I - e] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

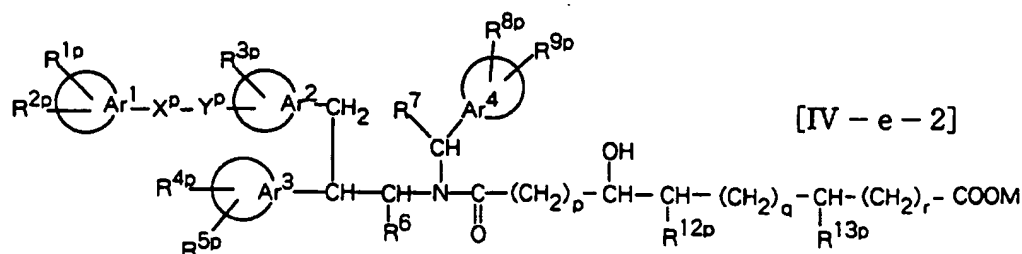
また、例えば一般式 [IV - e - 1]



[式中、



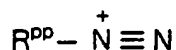
X^p 、 Y^p 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8p} 、 R^{9p} 、 R^{12p} 、 R^{13p} 、 p 、 q 及び
 r は前記の意味を有する]で表される化合物を、塩基の存在下、加水分解して
 5 一般式 [IV - e - 2]



[式中、Mは水素原子又はアルカリ金属原子を意味し；



X^p 、 Y^p 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8p} 、 R^{9p} 、 R^{12p} 、 R^{13p} 、 p 、 q 及び
 r は前記の意味を有する]で表される化合物とし、次いでこれに一般式



(ここにおいて、 R^{pp} は低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基又は
 20 低級アルコキシカルボニルアルキル基を意味する)で表されるジアゾ化合物
 を作用させるか、又は一般式 $R^{pp} - Z'$ (ここにおいて、 R^{pp} 及び Z' は前記の
 意味を有する)で表されるアルキル化剤を作用させることにより、上記製造
 法6で原料として使用される一般式 [IV - e] の化合物に対応する化合物を製
 造することもできる。

25 上記の方法により得られた一般式 [I]、[I - a]、[I - b]、[I - c]、[I - d]
 又は [I - e] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用
 いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再
 結晶・再沈殿等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせで行うことによ
 り達成される。

30 一般式 [I]、[I - a]、[I - b]、[I - c]、[I - d] 又は [I - e] の化合物は、

常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離カルボン酸への変換も常法に従って行うことができる。

5 一般式 [II]、[III]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、[XII] 又は [XIII] で表される化合物は例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J.Med.Chem.)、第10巻、717頁 (1967年) ; 同725頁 ; ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー、パーキン・トランザクションI (J.Chem.Soc.Perkin I)、1978年、1636頁 ; ケミストリー・レター (Chem.Lett.)、191頁 (1980年) ; 同375頁 (1984年) ;
10 ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー、ケミカル・コミュニケーション (J.Chem.Soc.Chem.Comm.)、1984年、579頁 ; ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J.Am.Chem.Soc.)、第104巻、5716頁 (1982年) 等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。

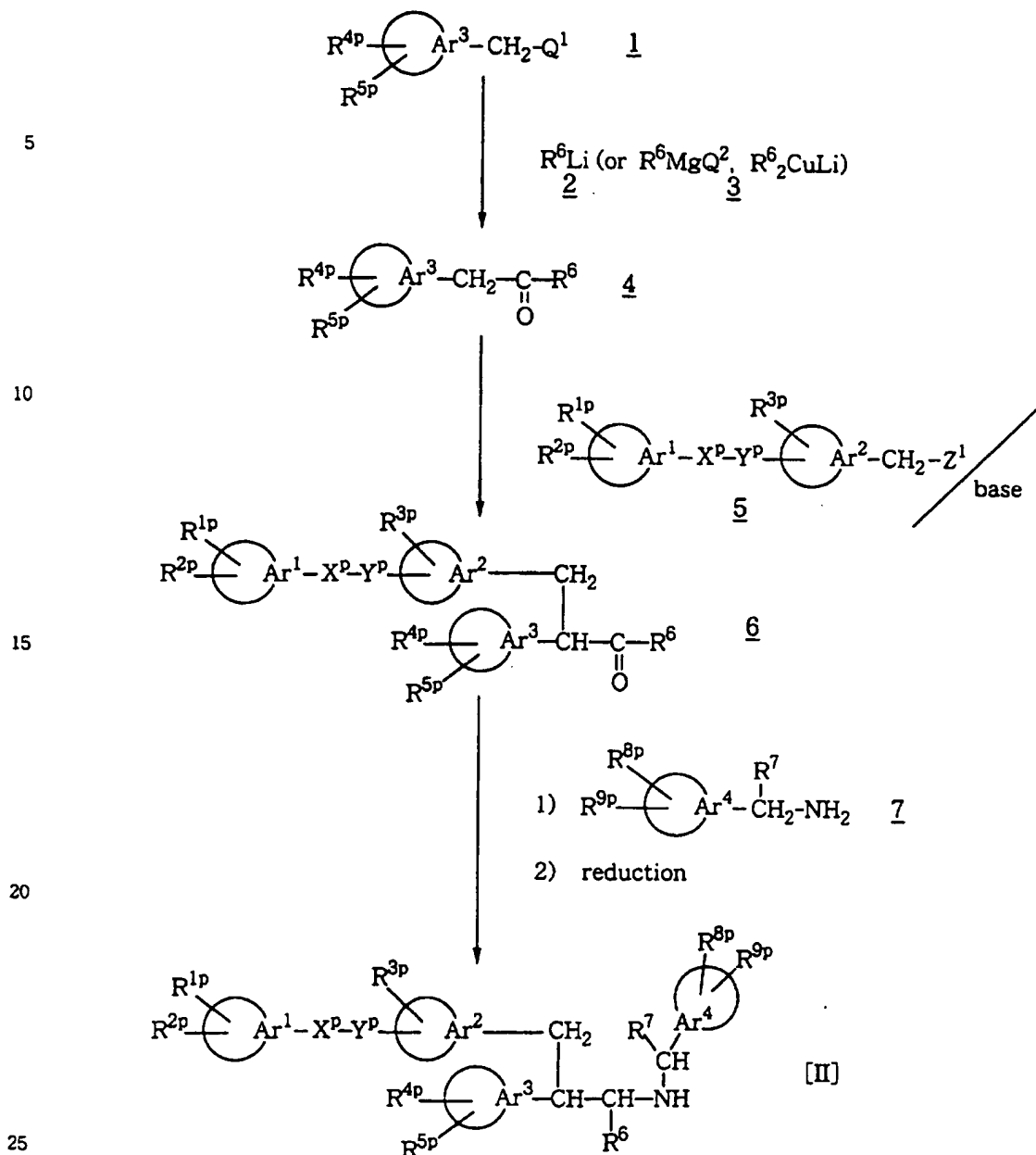
15 (以下余白)

20

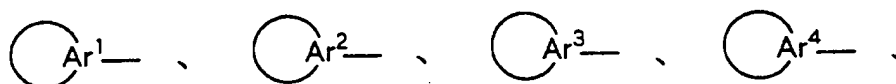
25

30

製造法 A



[式中、Q¹はシアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、クロロホルミル基又はN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基を；Q²はハロゲン原子を；Z¹は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロアセトキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基からなる群より選ばれる脱離基を意味し；



X^p、Y^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}及びR^{9p}は前記の意味を有する]

5 本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、一般式 1 で表される、ニトリル又はカルボン酸誘導体に一般式 2 で表されるアルキルリチウム若しくは一般式 3 で表されるアルキルグリニャール試薬 (又はアルキルギルマン試薬) を作用させてケトン体 4 を製造し、該ケトン体 4 に一般式 5 で表されるアルキル化剤を作用させて一般式 6 で表される化合物とし、該化合物 6 に一般式 7 で表されるアミン化合物を作用させた後、還元することにより製造することができる。

上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。

15 最初の工程であるケトン体 4 の製造は、通常、例えばテトラヒドロフラン、エチルエーテル又はベンゼン等の反応に関与しない不活性溶媒中、原料化合物 1 の 1 モルに対して、アルキルリチウム 2 又はアルキルグリニャール試薬 (あるいは化合物 1 の置換基 Q' がクロロホルミル基の場合はアルキルギルマン試薬) 3 を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モル作用させ、次いで要すれば酸性条件下に加水分解することにより行われる。

20 反応温度は、通常、-80°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは -70°C~50°C であり、反応時間は、通常、5 分間~48 時間、好ましくは 30 分間~24 時間である。

25 また、原料化合物 1 の式中の置換基 Q' がシアノ基である場合、場合により反応終了後に酸性条件下で加水分解反応を行う必要があり、その際の反応は、例えば塩酸、硫酸又は p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はそれらと水との混合溶媒中で行われる。

反応温度は、通常、0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、反応時間は 30 分間~24 時間である。

30 ケトン体 4 から一般式 6 で表される化合物を製造する工程は、無溶媒中又は反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で、塩基の存在下、ケトン体 4 の 1 モ

ルに対し、一般式5で表されるアルキル化剤を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させることにより行うことができる。

当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又は前記溶媒の混合物等が挙げられる。

本反応で使用される塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；例えばリチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のリチウムアミド類；例えばメチルリチウム、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

当該塩基の使用量は、通常、原料のアルキル化剤5の1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、-100℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは-80℃~100℃であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。

一般式6で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、通常、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、一般式6で表される化合物の1モルに対し、一般式7で表されるアミン化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させて、予めイミンを形成し、後にこれを還元することにより製造することができる。

前記イミンの形成過程における反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温~100℃であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。またイミン形成後は反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しく

は通常分離手段を用いてイミン体を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

還元反応としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、
5 又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

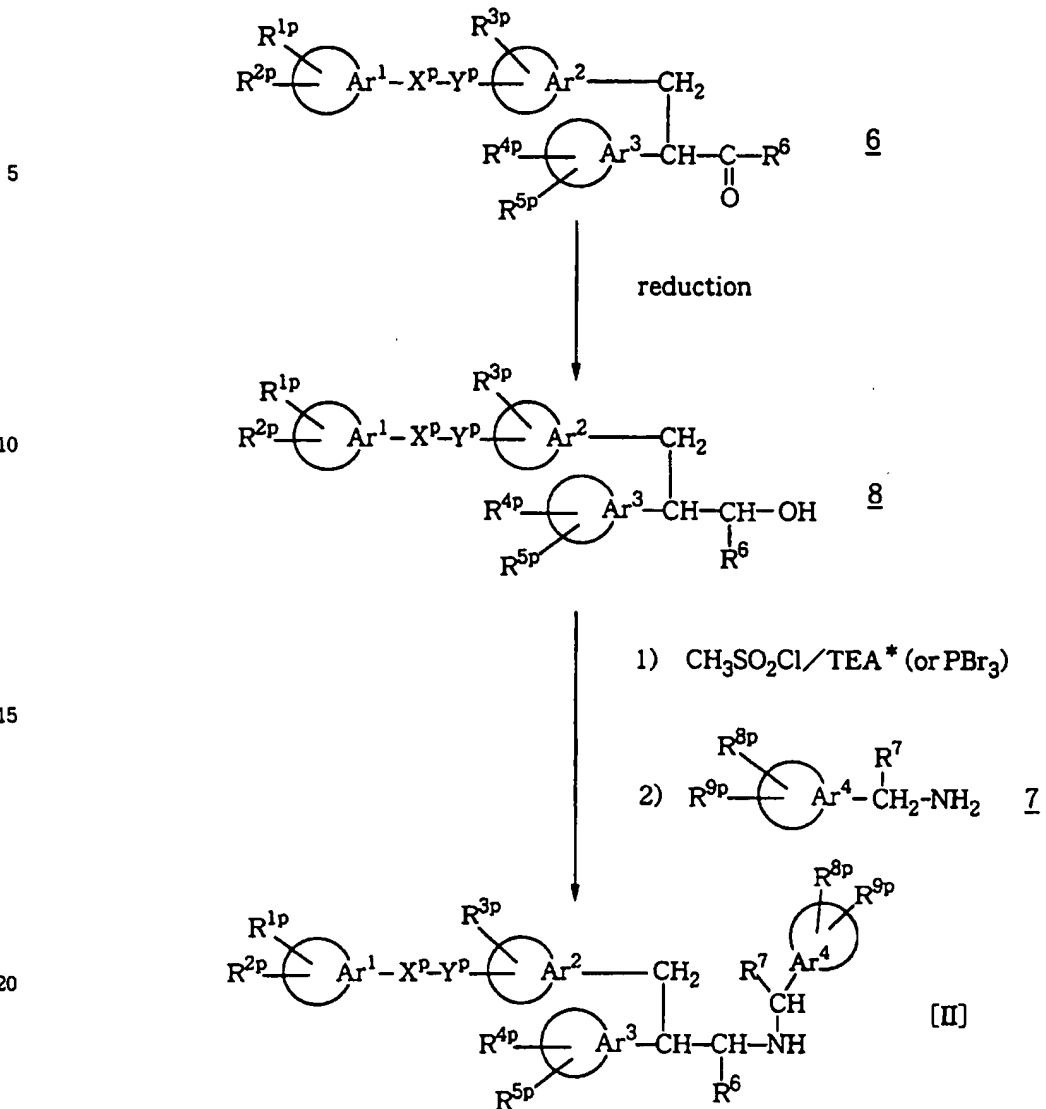
10 当該還元反応は、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、
15 トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用される。

反応温度は、通常、0℃~室温であり、反応時間は、通常、1時間~6時間である。

また、本製造法において、一般式1で表される、ニトリル又はカルボン酸誘導体に一般式5で表されるアルキル化剤を作用させて、事前にアルキル体を製造した後、該アルキル体に一般式2で表されるアルキルリチウム若しくは一般式3で表されるアルキルグリニャール試薬（又はアルキルギルマン試薬）を作用させて一般式6で表される化合物とすることができる。この際の反応は上記製造法Aと同様な条件下に行うことができ、したがって、反応条件等
25 も、全て上記製造法Aに記載した方法がそのまま適用できる。

なお、一般式1、2、3、5又は7で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 B



* triethylamine

[式中、

25

$$\begin{array}{c}
 \text{Ar}^1 \\
 \text{Ar}^2 \\
 \text{Ar}^3 \\
 \text{Ar}^4
 \end{array}$$

X^p、Y^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}及びR^{9p}は前記の意味を有する]

30

本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、一般式6で表される化合物に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体8を製造し、該アルコー

ル体 8 に一般式 7 で表されるアミン化合物を作用させることにより製造することができる。

上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。

5 一般式 6 で表される化合物をアルコール体 8 へ還元する工程は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、トリ sec-ブチル水素化ホウ素リチウム (L-selectride™) 等の水素化金属錯体を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元等により行うことができる。

10 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、当該還元剤の使用量は、通常、一般式 6 で表される化合物の 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モルである。

本反応で使用される不活性溶媒は還元剤の種類により適宜選択することができる。

15 例えば還元剤が水素化ホウ素ナトリウムの場合、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒等の不活性溶媒又は水、あるいはそれらの混合溶媒等が使用され、特にメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。

20 例えば還元剤が水素化ジイソブチルアルミニウムの場合、例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用され、特にトルエン、塩化メチレン等が好ましい。

25 30 例えば還元剤が水素化リチウムアルミニウム、トリ sec-ブチル水素化ホウ素リチウムの場合、例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラ

ヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用され、特にエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が好ましい。

5 接触還元を行う場合、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。

反応温度及び反応時間については、原料であるケトン体6の安定性及び還元反応の受け易さ、還元剤の種類及び溶媒の種類等により種々異なるが、反応温度は、通常、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間

10 時間は、通常、5分間～2日間、好ましくは30分間～24時間である。

一般式8で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、一般式8で表されるアルコール体に、塩基の存在下、例えば塩化メタンスルホニル等のスルホン化剤を作用させるか、又は例えば塩化チオニル若しくは三臭化りん等のハロゲン化剤を作用させて、式中の水酸基を脱離基に変換後、続いて一般式7で表されるアミン化合物を作用させることにより行うことができる。

15

脱離基導入反応は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、アルコール体8の1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～2モルのスルホン化剤及びトリエチルアミン等の塩基を作用させるか、又は1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルのハロゲン化剤を用いて行うことができる。

20

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。

次に、上記反応で得られた脱離基導入後の化合物にアミン化合物7を作用させる工程は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、脱離基を有する原料化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～50モルのアミン化合物7を用いて行うことができる。

25

30 また、本反応は必要に応じ、一般式7で表されるアミン化合物とは別の他の

塩基の存在下に行うこともできる。

該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、
5 N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。

該塩基の使用量は、通常、原料化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、-50°C~150°C、好ましくは-20°C~100°Cであり、
反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

10 (以下余白)

15

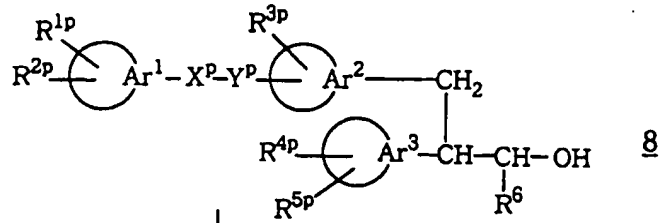
20

25

30

製造法 C

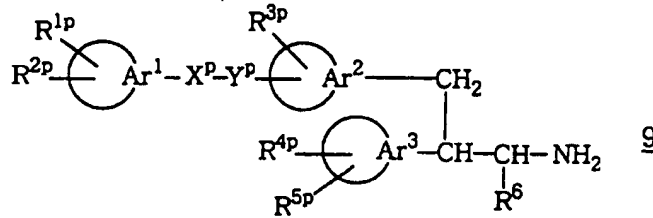
5



10

- 1) DEAD*¹, Ph₃P, Phthalimide (or HN₃ or DPPA*³)
 or (i) CH₃SO₂Cl, TEA*²,
 ii) Phthalimide (or NaN₃)
 2) NH₂NH₂ (or reduction)

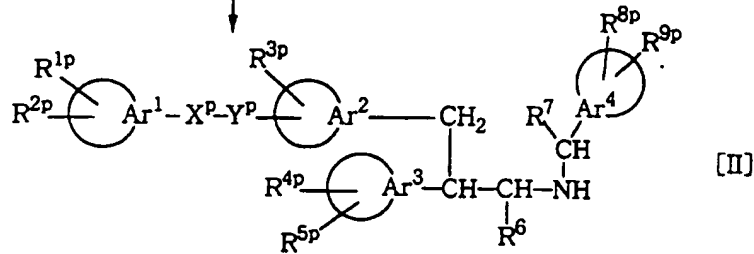
15



20

- 1) $\text{R}^{8p} \text{Ar}^4 - \text{COR}^7 \quad \underline{10}$
 2) reduction

25



- * 1 diethyl azodicarboxylate
 * 2 triethylamine
 * 3 diphenylphosphoryl azide

[式中、

30



X^p、Y^p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}及びR^{9p}は前記の意味を有する]

5 本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、初めに、一般式8で表されるアルコール体に、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体9のフタルイミド保護体（又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフタルイミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式9で表されるアミン体を製造し、最後に該化合物9に一般式10で表される化合物を作用させた後、還元することにより製造することができる。

15 上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。
 アルコール体8から一般式9で表される化合物を製造する工程は、有機合成化学においてよく知られた、アルコール体をアミンへ変換する各種の合成方法及び反応条件が利用できる。例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を用いる、所謂光延反応を行うか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤でスルホニル化し、次いで塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させた後、得られたフタルイミド体（又はアジド体）をヒドラジンで処理（又は還元）する方法等が好ましい。

25 上記反応は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、またスルホニル化後、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が、更に次段階のヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、例

えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が好適である。またアジド体の還元反応で還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類等が、トリフェニルホスフィン等でホスフィン還元を行う場合、例えば含水テトラヒドロフラン等が、接
5 触還元による還元では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が好ましい。

使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では原料であるアルコール体8の1モルに対して、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）がそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルであり、スルホ
10 ニル化後、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、アルコール体8の1モルに対して、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル、またこの際使用されるトリエチルアミン等の塩基はスルホニル化剤1モルに対して、1モルないし過剰モ
15 ル、好ましくは1~2モルであり、次段階の塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、スルホニル化剤1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルのフタルイミド及び塩基、又はアジ化ナトリウムが使用される。またこの際フタルイミドとともに使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が好ましく、更にこれら塩基を使用せずにフタルイミドのナトリウム塩若しくはカリウム塩をその
20 まま使用することもできる。次にヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、原料化合物であるフタルイミド体1モルに対して、ヒドラジンが1モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルであり、アジド体の水素化金属錯体又はトリフェニルホスフィンによる還元反応では、アジド体1モルに対して、還元剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

前記光延反応の場合、反応温度は、通常、 -70°C ~ 100°C 、好ましくは -20°C ~ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分
30 間~24時間である。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応の場合、反応温度は、通常、 0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温~ 100°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24

時間である。アジド体を還元してアミン体へ変換する反応では、還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、反応温度は、通常、 -70°C ~ 150°C 、好ましくは -20°C ~ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~10時間であり、また還元剤としてトリフェニルホスフィンを用いる場合、反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 30°C ~ 100°C であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。接触還元による還元の場合、反応温度は、通常、 0°C ~ 100°C 、好ましくは室温~ 50°C であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは10分間~24時間である。

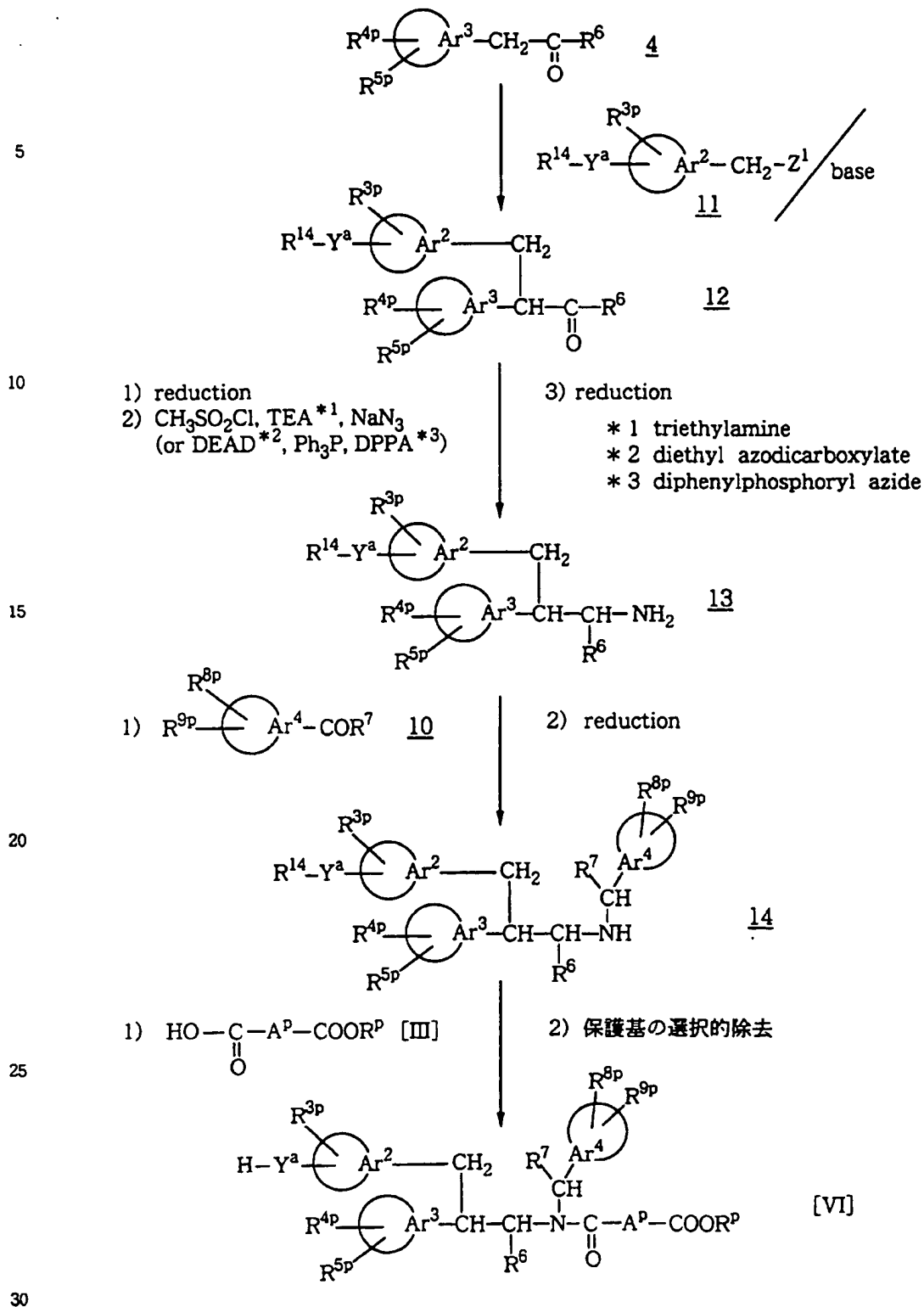
一般式9で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、通常、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、一般式9で表される化合物の1モルに対し、一般式10で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させて、予めイミンを形成し、後にこれを還元することにより製造することができる。

本工程は前記製造法 A で一般式6で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

なお、一般式10で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

(以下余白)

製造法 D



[式中、R¹⁴は、Y^aが酸素原子の場合、水酸基の保護基を；Y^aが硫黄原子の場合、メルカプト基の保護基を；又はY^aが-NR^b-（ここにおいて、R^bは前記の意味を有する）で表される基の場合、アミノ基若しくはイミノ基の保護基を意味し；



A^a、Y^a、Z¹、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R⁶、R⁷、R^{8a}、R^{9a}及びR⁹は前記の意味を有する]

本製造法によれば、目的の化合物 [VI] は、初めに、一般式 4 で表されるケトン体に一般式 11 で表されるアルキル化剤を作用させて一般式 12 で表される化合物とし、該化合物 12 に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体とした後、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体 13 のフタルイミド保護体（又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフタルイミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式 13 で表されるアミン体を製造し、該化合物 13 に一般式 10 で表される化合物を作用させた後、還元して一般式 14 で表される化合物とし、該化合物 14 に一般式 [III] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させ、最後にR¹⁴で表される保護基を選択的に除去することにより製造することができる。

一般式 4 で表されるケトン体から一般式 12 で表される化合物を製造する工程は、前記製造法 A で一般式 4 で表されるケトン体から一般式 6 で表される化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

R¹⁴が水酸基の保護基の場合、当該水酸基の保護基としては前記製造法 1 に記載の水酸基の保護基を挙げることができる。

R¹⁴がメルカプト基の保護基の場合、当該メルカプト基の保護基としては前記製造法 1 に記載の水酸基の保護基を適用することができる。

R¹⁴がアミノ基又はイミノ基の保護基の場合、当該アミノ基又はイミノ基の

保護基としては前記製造法1に記載のアミノ基又はイミノ基の保護基を挙げることができる。

一般式12で表される化合物に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体とした後、一般式13で表されるアミン体を製造する工程において、
5 一般式12で表される化合物をアルコール体とする工程は、前記製造法Bで一般式6で表される化合物をアルコール体8へ還元する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。また、得られたアルコール体から一般式13で表されるアミン体を製造する工程は、前記製造法Cで一般式8で表されるアルコール体からアミン体9を製造する工程
10 と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

一般式13で表されるアミン体から一般式14で表される化合物を製造する工程は、前記製造法Cで一般式9で表されるアミン体から一般式[II]で表される化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反
15 応条件等も同様な条件が適用できる。

一般式14で表される化合物から目的の化合物[VI]を製造する工程において、一般式14で表される化合物と一般式[III]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体との反応は、前記製造法1における一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体との反応と
20 と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

上記反応で得られた化合物からR¹⁴で表される保護基を選択的に除去する工程は、保護基の種類及び特性に応じて様々な方法が適宜選択される。即ち、R¹⁴と他の保護基との酸、塩基又は還元等に対する安定性の差を利用して、酸、
25 塩基又は還元等の常用の手段により選択的に保護基を除去することができる。これら反応の具体的な条件としては、例えば公知の文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン (T.W.Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照]等が利用できる。

30 なお、一般式11で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法

若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

(以下余白)

5

10

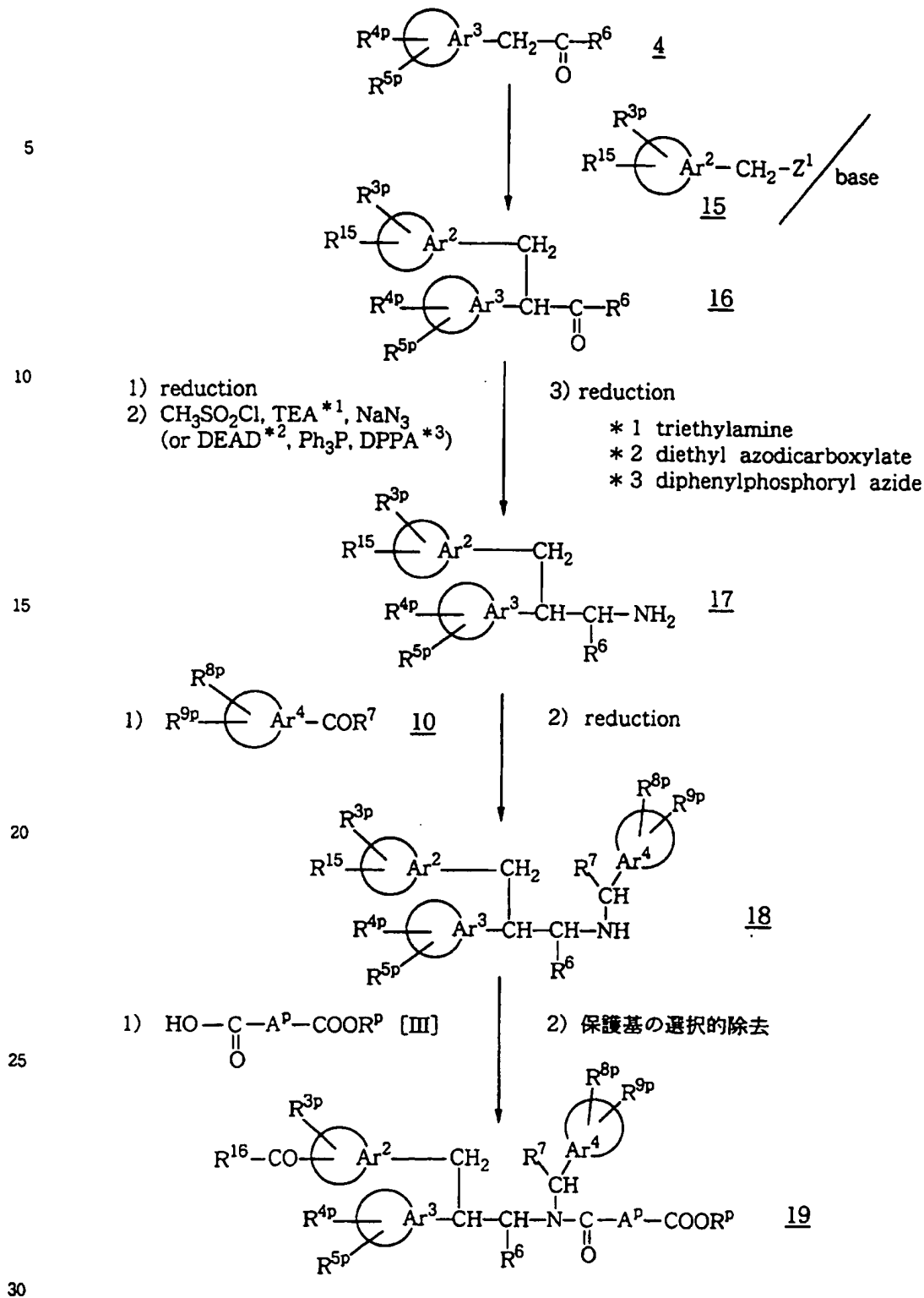
15

20

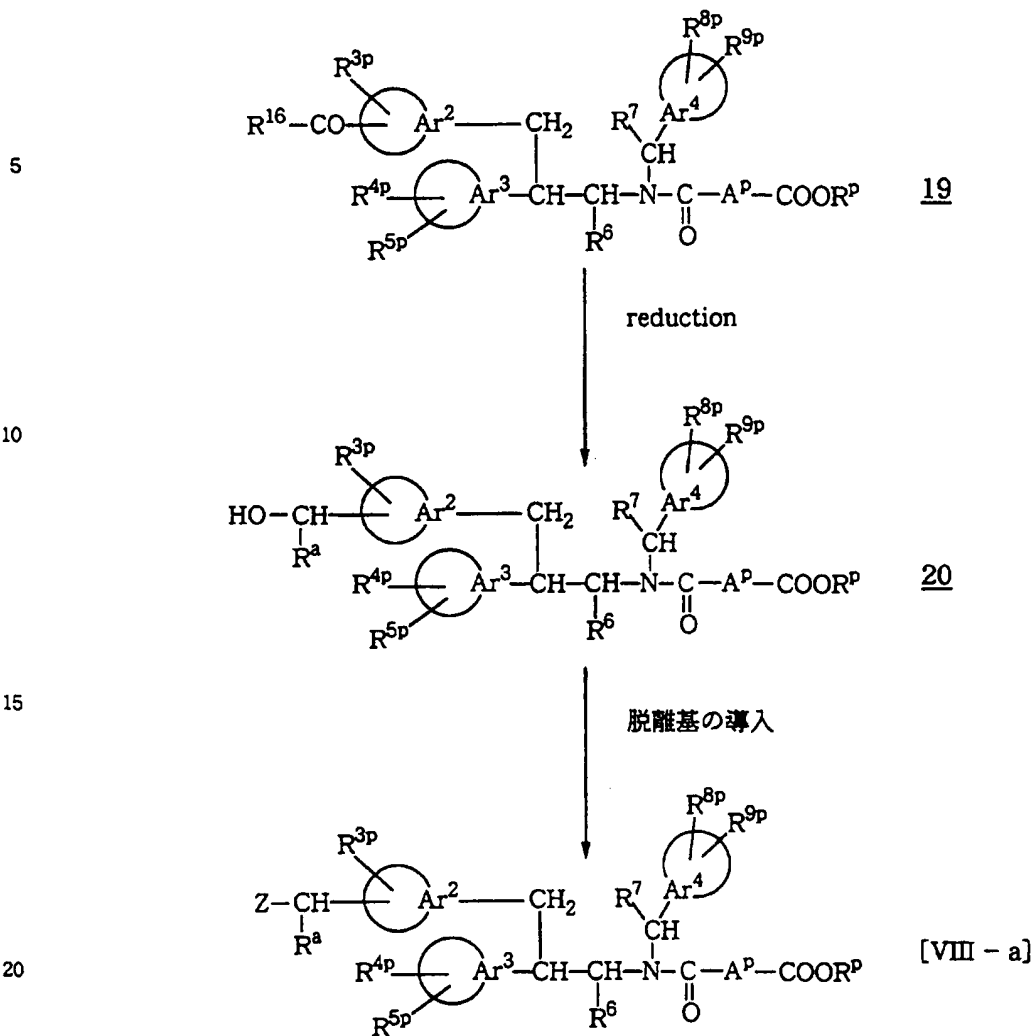
25

30

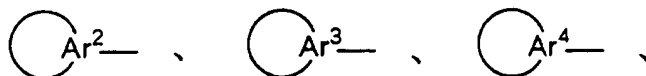
製造法 E



製造法Eの続き



[式中、R¹⁵は保護されたカルボキシル基又はR^a-C(OR^{p1})(OR^{p2})- (ここ
 において、R^{p1}及びR^{p2}は同一又は異なって、メチル基、エチル基、又はR^{p1}及
 びR^{p2}が一緒になってエチレン基を意味し、R^aは前記の意味を有する)で表さ
 25 れる基を；R¹⁶は水酸基又はR^a(ここにおいて、R^aは前記の意味を有する)で
 表される基を意味し；



30 A^p、Z、Z¹、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}、R^a及びR^bは前記の意味を有

する]

本製造法によれば、目的の化合物 [VIII - a] は、初めに、一般式 4 で表されるケトン体に一般式 15 で表されるアルキル化剤を作用させて一般式 16 で表される化合物とし、該化合物 16 に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体とした後、アゾカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体 17 のフタルイミド保護体（又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフタルイミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式 17 で表されるアミン体を製造し、該化合物 17 に一般式 10 で表される化合物を作用させた後、還元して一般式 18 で表される化合物とし、該化合物 18 に一般式 [III] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させた後、R¹⁵における保護基を選択的に脱離して一般式 19 で表される化合物を製造し、該化合物 19 に還元剤を作用させて一般式 20 で表される化合物とした後、最後に該化合物 20 に脱離基を導入することにより製造することができる。

一般式 4 で表されるケトン体から一般式 19 で表される化合物を製造するまでの各工程は、前記製造法 D で一般式 4 で表されるケトン体から一般式 [VI] で表される化合物を製造する各工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も対応する各工程と同様な条件が適用できる。

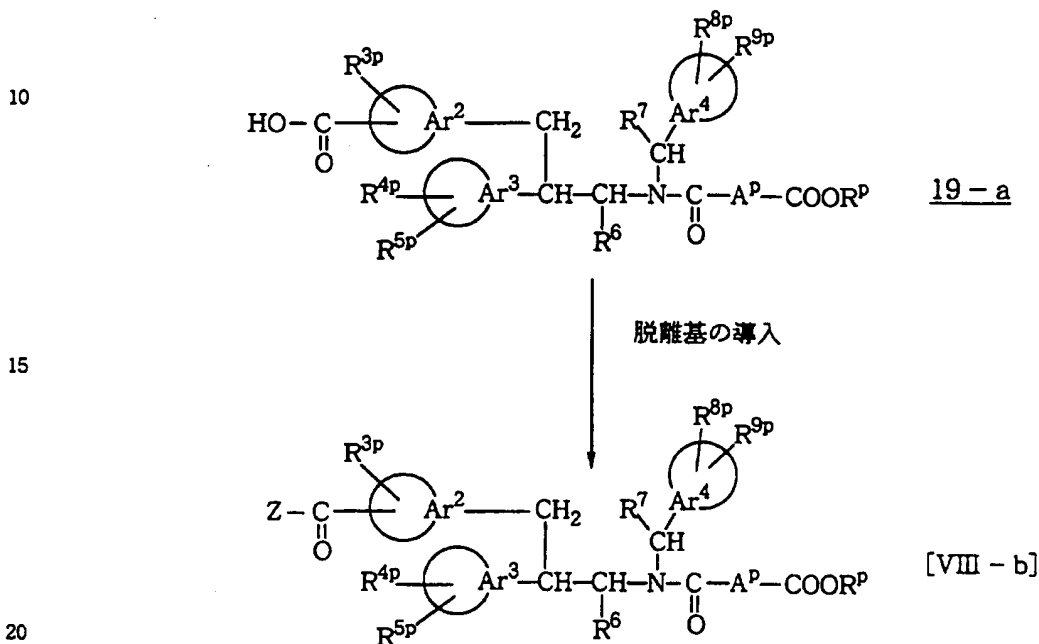
一般式 19 で表される化合物に還元剤を作用させて一般式 20 で表される化合物を製造する工程は、前記製造法 B で一般式 6 で表される化合物をアルコール体 8 へ還元する工程において、還元剤として例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元法と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

一般式 20 で表される化合物に脱離基を導入して目的の化合物 [VIII - a] を製造する工程は、例えばハロゲン化剤として、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等を、例えばスルホン化剤として、塩化メタンスルホニル、塩化 p-tert

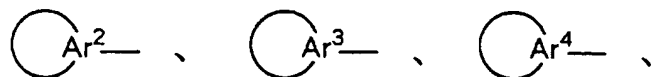
ルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル等を用いて、前記製造法Bで一般式8で表される化合物に脱離基を導入する方法と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

5 なお、一般式15で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法F



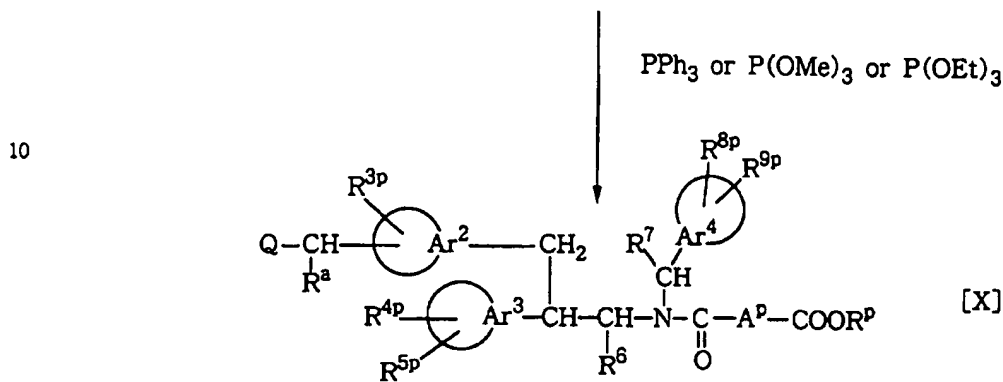
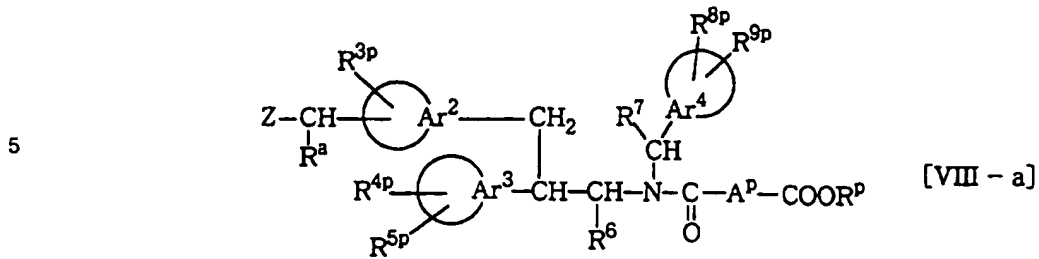
[式中、



25 A^p、Z、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}及びR^pは前記の意味を有する]

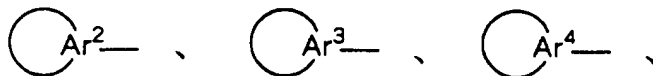
本製造法によれば、目的の化合物 [VIII-b] は、前記製造法Eで一般式20で表される化合物に脱離基を導入する方法と同様な方法・条件で、一般式19-aで表される化合物に脱離基を導入することにより製造することができる。

製造法G



15

[式中、



20 A^p、Q、Z、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R⁶、R⁷、R^{8p}、R^{9p}、R^a及びR^pは前記の意味を有する]

本製造法によれば、目的の化合物 [X] は、一般式 [VIII - a] で表される化合物にトリフェニルホスフィン、亜りん酸トリメチル、亜りん酸トリエチル等を作用させることにより製造することができる。

25 上記反応で、トリフェニルホスフィンを作用させる場合は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としてはトルエン、キシレン等が好ましい。

使用されるトリフェニルホスフィンの量は、通常、一般式 [VIII - a] で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

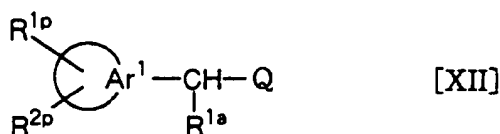
30 反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは

80°C～150°Cであり、反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～24時間である。

また同じく上記反応で亜りん酸トリメチル又は亜りん酸トリエチルを一般式 [VIII - a] で表される化合物に作用させる場合は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中か、より好ましくは過剰の亜りん酸トリメチル又は亜りん酸トリエチルを溶媒兼反応剤として行われる。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは80°C～150°Cであり、反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～24時間である。

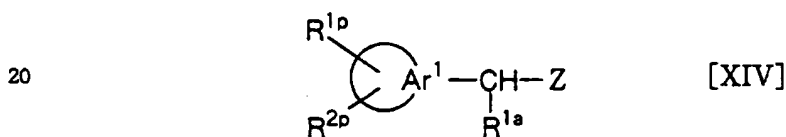
10 一般式 [XII]



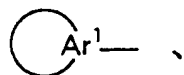
[式中、



Q、R^{1p}、R^{2p}及びR^{1a}は前記の意味を有する] で表される化合物は、一般式 [XIV]



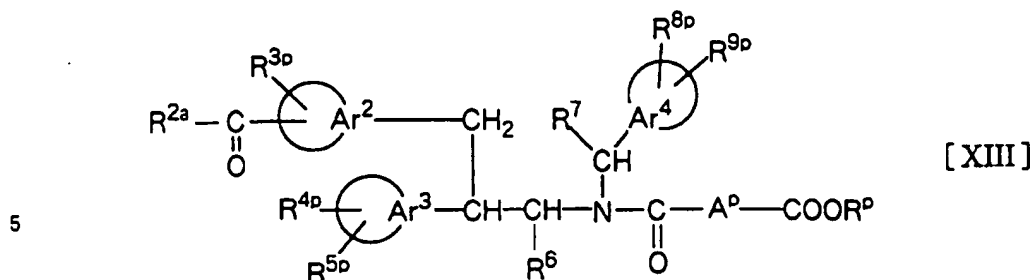
[式中、



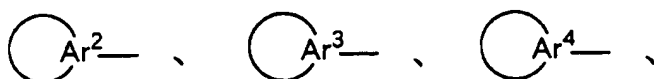
Z、R^{1p}、R^{2p}及びR^{1a}は前記の意味を有する] で表される化合物から製造法Gに準じて製造することができる。

なお、一般式 [XIV] で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

30 また、一般式 [XIII]

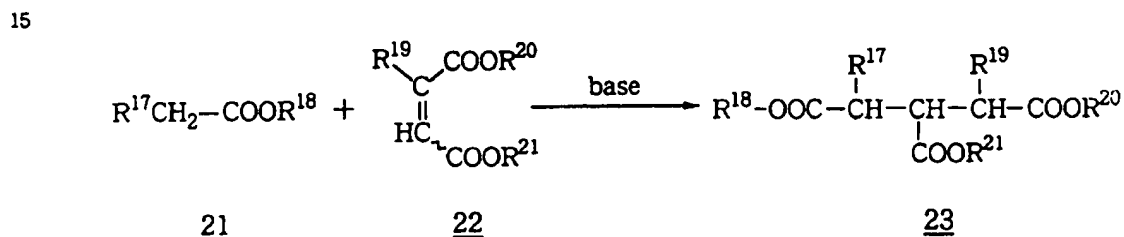


[式中、



10 A^p 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8p} 、 R^{9p} 、 R^p 及び R^{2a} は前記の意味を有する] は前記製造法Eにおける一般式19の R^{16} が R^a で表される基の場合と実質的に同義である。したがって、一般式 [XIII] で表される化合物は前記製造法Eにより製造することができる。

製造法H



25 [式中、 R^{17} 及び R^{19} は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を； R^{20} 及び R^{21} は同一又は異なってカルボキシ基の保護基を； R^{18} はtert-ブチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基を意味する]

製造法Hは前記一般式 [III] で表される化合物のうち、一般式 [III - a] で表されるカルボン酸誘導体を製造するための合成法である。

30 本製造法によれば、目的のカルボン酸誘導体 [III - a] は、一般式21で表される、容易に脱離可能なカルボキシ基の保護基 R^{18} を有するエステル誘導

体に、塩基の存在下、一般式22で表されるマレイン酸誘導体又はフマル酸誘導体を作用させる、所謂マイケル付加反応を行った後、得られたマイケル付加体23から、緩和な条件下、カルボキシル基の保護基R¹⁸を除去することにより製造することができる。

5 R²⁰及びR²¹のカルボキシル基の保護基としては、例えばtert-ブチル基等の低級アルキル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

保護基R¹⁸としては、例えばtert-ブチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基等の、弱酸性又は接触還元等の緩和な条件下に容易に除去することができ、かつマイケル付加反応の条件下には安定なものが好ましい。

10 上記のマイケル付加反応は、通常、例えばベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、例えば水素化ナトリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、一般式21で表される化合物1モルに対して、一般式22で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させて
15 行うことができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式22で表される化合物1モルに対して、1モルないし少過剰モル、好ましくは1~1.5モルである。

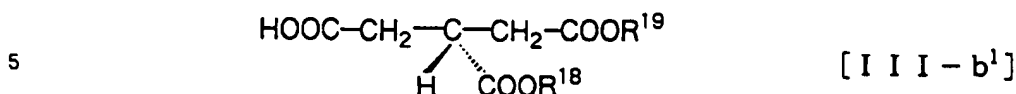
反応温度は、通常、-100°C~100°C、好ましくは-80°C~室温であり、反応時間は、通常、5分間~24時間、好ましくは10分間~10時間である。

20 一般式23で表される化合物から目的のカルボン酸誘導体 [III-a] への脱保護反応は、反応条件としては、保護基の種類等によりそれぞれ条件が異なるが、例えば該保護基がtert-ブチル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基の場合、通常、例えば塩化メチレン、アニソール、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒若しくはそれらと水との混合溶媒中か、
25 又は溶媒の非存在下で、例えば酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用いて、好ましくは-20°C~50°Cの範囲で10分間~24時間処理する方法等が挙げられる。

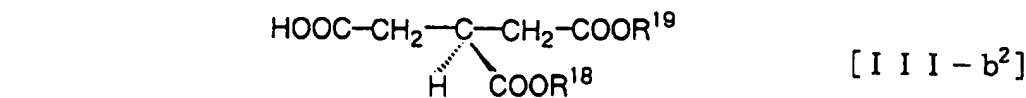
30 例えば該保護基がベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基の場合、通常、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、水、酢酸等の不活性溶媒又はその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒

等の触媒を用いて、好ましくは1~20kg/cm²の水素圧下に、好ましくは0°C~40°Cの範囲で10分間~24時間接触還元する方法等が挙げられる。

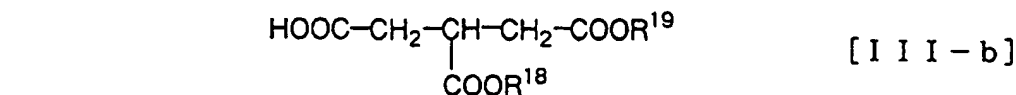
一般式 [III - a] で表される化合物中、一般式 [III - b¹]



又は一般式 [III - b²]



[式中、R¹⁸及びR¹⁹は同一又は異なって、カルボキシル基の保護基を意味する] で表される光学活性化合物は、一般式 [III - b]



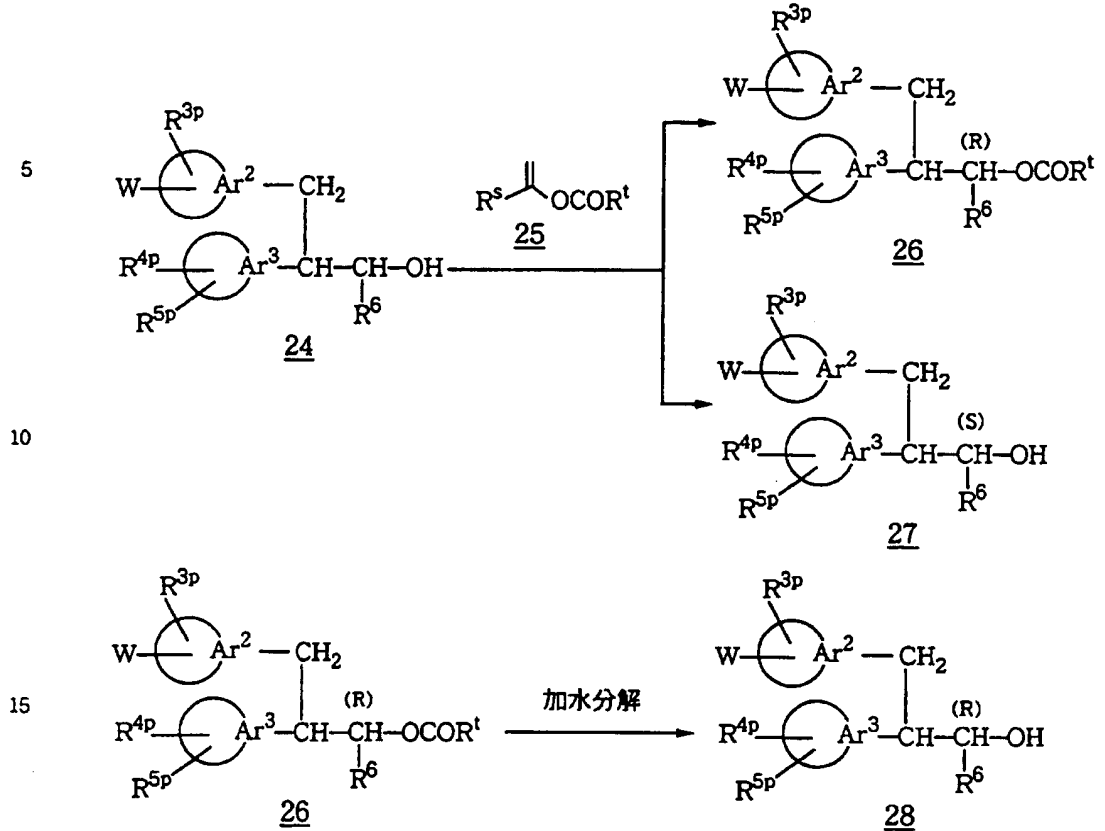
[式中、R¹⁸及びR¹⁹は前記の意味を有する] で表される化合物のラセミ体と、シンコニジン又はキニーネとを反応させ、ジアステレオ異性体混合物とした後、該ジアステレオ異性体相互間の溶解度差を利用し、いずれか一方のジアステレオ異性体を分離、採取した後、酸で分解することにより得ることができる。

ジアステレオ異性体混合物の分離は、例えば四塩化炭素、イソプロピルエーテル等の有機溶媒中で行われるが、通常、当該ジアステレオ異性体混合物を該有機溶媒に熱時溶解した後、徐々に冷却し、当該ジアステレオ異性体相互間の溶解度差を利用することにより行うことができる。

更に、上記で得られたいずれか一方のジアステレオ異性体を、例えば塩酸等の酸を用いて処理することにより、一般式 [III - b¹] 又は一般式 [III - b²] で表される光学活性化合物を得ることができる。

なお、一般式21又は22で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 I



20 [式中、Wは $\text{R}^{2p} \begin{array}{c} \text{R}^{1p} \\ \circlearrowleft \\ \text{Ar}^1 \end{array} - \text{X}^p - \text{Y}^p$ (ここにおいて、 $\begin{array}{c} \text{R}^{1p} \\ \circlearrowleft \\ \text{Ar}^1 \end{array}$ 、 X^p 、 Y^p 、 R^{1p} 及

び R^{2p} は前記の意味を有する)、 $\text{R}^{4p} - \text{Y}^p -$ (ここにおいて、 Y^p 及び R^{4p} は前記の意味を有する) 又は R^{5p} (ここにおいて、 R^{5p} は前記の意味を有する) で表される基を； R^s は水素原子又はメチル基を； R^t は低級アルキル基、アリール基又は低級アルケニル基を意味し；

25 $\begin{array}{c} \text{R}^{3p} \\ \circlearrowleft \\ \text{Ar}^2 \end{array} -$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{5p} \\ \circlearrowleft \\ \text{Ar}^3 \end{array} -$ 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 及び R^6 は前記の意味を有する]

製造法Iは前記一般式8又は一般式12若しくは16の還元成績体として得られるアルコール体24の光学活性体27又は28を製造するための合成法である。

30 本製造法によれば、目的の光学活性アルコール体27及び28は、一般式24

で表されるラセミ体のアルコール誘導体に、リパーゼの存在下、一般式25で表されるビニルエステル誘導体を作用させ、得られた光学活性のエステル誘導体26と光学活性のアルコール誘導体を分離後、光学活性のエステル誘導体26についてはエステル基を加水分解することにより製造することができる。

5 一般式25のビニルエステル誘導体のR'は、例えばメチル基、エチル基等の低級アルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリアル基；ベンジル基、2-フェニルエチル基等のアラルキル基が好ましく、特にメチル基の場合、即ち、一般式25の化合物が、酢酸ビニル又は酢酸イソプロペニルである場合が好ましい。

10 上記のリパーゼによる光学分割の反応は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、アセトニトリル等の不活性溶媒中又は原料である一般式25のビニルエステル誘導体自身を溶媒として行うことができる。

15 ビニルエステル誘導体25の使用量は、通常、原料化合物24に対して、1モルないし大過剰モル、好ましくは1~100モルであり、また触媒であるリパーゼの量は、化合物24に対して、重量比で0.01~100%、好ましくは0.1~20%である。

リパーゼの種類は、Pseudomonas sp.由来のリパーゼ、例えばトヨチームLIP™（東洋紡製）等が好ましい。

20 また、上記酵素反応は、塩基の存在下に行うことにより反応が加速される傾向があり、この際使用される塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

当該塩基の使用量は、原料化合物24に対して、通常、0.01モルないし小過剰モル、好ましくは0.1~1.5モルである。

25 反応温度は、通常、0℃~50℃、好ましくは室温~40℃であり、反応時間は、通常、30分間~7日間、好ましくは1時間~48時間である。

一般式26で表されるエステル体の加水分解反応は、酸性又は塩基性の条件下、有機合成化学上よく知られた一般的方法により行うことができる。

30 本発明の有用性を具体的に示すため、本発明化合物の蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ（PFT）活性に対する50%阻害濃度（IC₅₀値）を求め

た。

蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用

(1) PFTの調製

PFTは、ラット脳の可溶性画分を30% - 50%の飽和硫酸を用いて分画し、
5 更に透析後、Q-セファロース™ (ファルマシア社製) によるカラムクロマト
グラフィーによって分離した [ライス (Reiss) 等、Cell、第62巻、81 - 88
頁 (1990年)]。

(2) PFT活性の測定法

PFT活性の測定は、H-rasタンパク質あるいはK-rasBタンパク質のC
10 末端の7アミノ酸残基に相当するペプチドのN末端にビオチンを付加させた
もの (ビオチン付加Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met) をプレニ
ル受容体とし、³H 標識のファルネシルピロリン酸 (FPP) をプレニル供与
体として行なった [ライス (Reiss) 等、Methods : A Companion to
Methods in Enzymology、第1巻3号、241 - 245頁 (1990年)]。

15 ³H 標識のファルネシルピロリン酸 (22.5Ci/ミリモル) は、ニューイン
グランドニュークリアー社より購入した。非標識のファルネシルピロリン酸
は、ジトリエチルアンモニウムホスフェイトとトランストランスファルネ
ソールとトリクロロアセトニトリルより化学合成し、XAD-2レジソカラム
及びジエチルアミノエチルセルロースにより精製した [コーンフォース
20 (Cornforth) 等、Methods in Enzymology、第15巻、385 - 390頁 (1969
年)]。

H-rasタンパク質は、大腸菌で発現させ精製した [ギブス (Gibbs) 等、
Proc.Natl.Acad.Sci.、第81巻、5704 - 5708頁 (1984年)]。

H-rasタンパク質をプレニル受容体としたPFT反応液量は、25 μlであ
25 り、その組成は、50mM Hepes pH7.5/50 μM ZnCl₂/5mM MgCl₂/
20mM KCl/5mM DTT/0.6 μM オールトランス ³H -ファルネシル
ピロリン酸/25 μM H-rasタンパク質/ラット脳由来PFT (Q-セファ
ロース分画) であり、反応温度は37°C、熱平衡化時間10分間、反応時間20
分間で行なった。

30 ビオチン付加Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Metをプレニル受容

体としたPFT反応液量は、25 μ lであり、その組成は、50mM トリス-CI
pH7.5/50 μ M ZnCl₂/5mM MgCl₂/20mM KCl/1mM DTT/0.2%
n-オクチル- β -D-グルコピラノシド/0.6 μ M オールトランス [³H]-
ファルネシルピロリン酸/3.6 μ M ビオチン付加Lys-Thr-Ser-Cys-
5 Val-Ile-Met/ラット脳由来PFT (Q-セファロース分画) であり、反応
温度は37°C、熱平衡化時間10分間、反応時間20分間で行なった。

H-rasタンパク質をプレニル受容体とした酵素反応生成物を、SDS-
PAGE (ドデシル硫酸ナトリウム/ポリアクリルアミドゲル電気泳動) によっ
て分析した。 [³H] 標識の酵素反応生成物を2% SDS/50mM トリス-CI、
10 pH6.8/10% シュークローズ/5% 2-メルカプトエタノールを含む緩衝液
中で3分間煮沸し、12% ポリアクリルアミドのスラブゲルで電気泳動し、 [³
H] 標識のH-rasタンパク質をEN³HANCE™ (ニューイングランドニュー
クリアー社製) でフルオログラフィー増強した後、オートラジオグラフィー
で可視化した [ジェームズ (James) 等、Science、第260巻25号、1937-
15 1942頁 (1993年)]。

H-rasタンパク質をプレニル受容体としたPFTの測定は、更に急速な別
の方法によって分析することができた。プレニル供与体の存在しない測定混
合液を予め熱的に平衡化した後、プレニル基転移反応を [³H]-FPPの添加
により開始し、0.5mlの4% SDSの添加により都合のよい時間に停止する。
20 更に0.5mlの30% トリクロロ酢酸を添加し、よく混合した後、反応液を4°C
で60分間放置しH-rasタンパク質を沈降させた。この反応液をホワットマ
ンGF/Bフィルターにより減圧濾過した。フィルターを2mlの6% トリクロ
ロ酢酸で6回洗浄し、8mlのシンチレーションカクテル (クリアゾルI™、ナ
カライテスク社製) と混合し、次いでベックマンTRI-CARB2500TRシン
チレーションカウンターで計数した。
25

PFT活性の測定は、ビオチン付加Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-
Metをプレニル受容体としても行なうことができた。ビオチン付加Lys-
Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Metをプレニル受容体とし、プレニル供与体
の存在しない測定混合液を予め熱的に平衡化した後、プレニル基転移反応を
30 [³H]-FPPの添加により開始し、0.2mlの2mg/ml ウシ血清アルブミン/

2%ドデシル硫酸ナトリウム/150mM NaCl添加により都合のよい時間に停止する。更に0.02mlのアビディンアガロース（ピアース）を加え30分間振盪して [³H] -フェルネシル基の付加したビオチン付加Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Metをアビディンアガロースに十分に結合させた後、1ml
 5 の2mg/mlウシ血清アルブミン（BSA）/4%ドデシル硫酸ナトリウム/
 150mM NaClでアビディンアガロースを4回洗浄し、1mlのシンチレーションカクテル（クリアゾルITM、ナカライテスク社製）と混合し、次いでベックマンTRI - CARB2500TRシンチレーションカウンターで計数した。

人工基質として用いられるビオチン付加Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Metヘプタペプチドは、Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Metヘ
 10 プタペプチドをアブライドバイオシステムズモデル431Aペプチドシンセサイザーで固相合成し、レジンについたままのLys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Metヘプタペプチドの α -アミノ末端をN-ヒドロキシサクシニミドビオチンでビオチン化した後、レジンより切り離し、逆相高性能液体クロ
 15 マトグラフィー（HPLC）により精製した。

本発明化合物のPFT反応系への添加は、予め、ジメチルスルホキシドを反応液の1%容積（0.25 μ l）加えることによって行なった。

本発明化合物のPFT活性に対する50%阻害濃度（IC₅₀値）を求めたのでその結果を下記の表に示す。

表1 PFT活性に対する50%阻害濃度

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 1	0.6
実施例 10	1.8

25 以上の結果より、本発明化合物は優れた蛋白質-フェルネシルトランスフェラーゼ（PFT）阻害作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、抗腫瘍剤として供することができる。本発明化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与
 30 形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与す

ることも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明化合物を全薬剤の1.0~100重量%、好ましくは1.0~60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明化合物を抗腫瘍剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~20mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002~10mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例及び参考例

実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例 1

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸の製造

- 5 (1) N - {(1RS, 2RS) - 3 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - フリル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸ジ - tert - ブチルエステルの製造

参考例 1 で得られた 5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ブチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル 1.15g、4 - ジメチルアミノピリジン 0.30g 及び参考例 2 で得られた 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸 1, 2 - ジ - tert - ブチルエステル 0.91g を塩化メチレン 10ml に溶解し、氷冷攪拌下、塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 0.93g を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 7/1 → 5/1] により精製して、標題化合物 1.44g (収率 80%) を淡黄色油状物として得た。

- 20 (2) N - {(1RS, 2RS) - 3 - (5 - カルボキシ - 2 - フリル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸ジ - tert - ブチルエステルの製造

N - {(1RS, 2RS) - 3 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - フリル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸ジ - tert - ブチルエステル 1.44g をメタノール 15ml とテトラヒドロフラン 7ml の混液に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6ml を加え、40°C で 2 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール = 100/1 → 50/1] で精製して、標題化合物 1.11g (収率 80%) を淡黄色油状物として得た。

(3) N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (5 - フェニルカルバモイル) - 2 - フリル] プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸の製造

5 N - {(1RS, 2RS) - 3 - (5 - カルボキシ - 2 - フリル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸ジ - tert - ブチルエステル50mgを塩化メチレン10mlに溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン11mg、アニリン8mg及び塩酸1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド17mgを加えて室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 → 3/1] により精製して、標題化合物のジ - tert - ブチルエステル体55mg (収率定量的) を得た。

15 上記で得られたエステル体をギ酸2mlに溶解し、室温で3時間攪拌後、反応液を減圧乾固した。残渣にトルエンを加え再度減圧乾固し、得られた残渣を塩化メチレン - ヘキサンで処理することにより、標題化合物36mg (収率76%) を白色結晶性粉末として得た。

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.94 - 1.02 (3H, m), 2.50 - 3.50 (8H, m), 4.40 - 4.70 (1H, m), 4.75 - 4.95 (2H, m), 5.54 and 5.76 (total 1H, each d, each J = 3.4Hz), 6.81 and 6.95 (total 1H, each d, each J = 3.4Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.30 - 7.60, 7.70 - 7.90 and 8.10 - 8.21 (total 15H, each m)

FAB - MS : 678 (M + H)

25 上記反応で原料として使用した5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル及び/又はアニリンに代えて、対応するエステル誘導体及び/又はアミン化合物を用い、他は実施例1と同様な反応を行って、実施例2~14の化合物を得た。

30 実施例2

N - [(1RS, 2RS) - 3 - {5 - (3, 4 - ジメトキシフェニルカルバモイル) - 2 - フリル} - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.95 - 1.02 (3H, m), 2.60 - 3.60 (8H, m), 3.87 - 3.92 (6H, m), 4.50 - 5.00 (3H, m), 5.56 - 5.60 and 5.74 - 5.79 (total 1H, each m), 6.80 - 7.00, 7.11 - 7.18 and 7.30 - 8.20 (total 15H, each m)

FAB - MS : 738 (M + H)

実施例 3

N - [(1RS, 2RS) - 3 - {5 - (2 - ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 2 - フリル} - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 2.60 - 4.00 (8H, m), 4.60 - 5.10 (3H, m), 5.72, 5.78 and 6.05 (total 1H, each d, each J = 3.2Hz), 6.80 - 7.10, 7.35 - 7.65, 7.70 - 8.20 (total 16H, each m) 8.70 - 8.80 and 9.05 - 9.15 (total 1H, each m)

FAB - MS : 694 (M + H)

実施例 4

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 3 - {5 - (N - メチルフェニルカルバモイル) - 2 - フリル} - 2 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.50 - 3.70 (8H, m), 3.52 and 3.55 (total 3H, each s), 4.30 - 5.10 (3H, m), 5.50 - 5.55, 5.60 - 5.65 and 5.75 - 5.80 (total 1H, each m), 7.10 - 7.30, 7.40 - 7.60, 7.75 - 8.00 and 8.10 - 8.20 (total 17H, each m)

FAB - MS : 692 (M + H)

実施例 5

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (3 - ピリジルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 - 1.02 (3H, m), 2.50 - 3.85 (8H, m),
 4.15 - 5.05 (3H, m), 5.79, 5.88 and 5.95 (total 1H, each d, each J
 = 3.5Hz), 6.99, 7.04 and 7.11 (total 1H, each d, each J = 3.5Hz), 7.
 30 - 8.20 (12H, m), 8.50 - 8.70, 8.80 - 8.90 and 9.40 - 9.55 (total 3H,
 5 each m)

FAB - MS : 716 (M + H)

実施例6

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5
- (4 - ピリジルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフ
 10 チルメチル) カルバモイルメチルコハク酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.96 - 1.03 (3H, m), 2.50 - 3.75 (8H, m),
 4.20 - 5.05 (3H, m), 5.77, 5.86 and 5.98 (total 1H, each d, each J
 = 3.5Hz), 7.05, 7.12 and 7.20 (total 1H, each d, each J = 3.5Hz), 7.
 30 - 7.90, 8.08 - 8.18 and 8.45 - 8.64 (total 15H, each m)

15 FAB - MS : 716 (M + H)

実施例7

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5
- (5 - ピリミジニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 -
 20 ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 - 1.03 (3H, m), 2.55 - 3.75 (8H, m),
 4.50 - 5.00 (3H, m), 6.08 (1H, d, J = 3.8Hz), 7.10 - 7.60, 7.75 - 7.90
 and 8.10 - 8.20 (total 12H, each m), 8.58 - 8.65, 8.80 - 8.90 and 9.
 18 - 9.22 (total 3H, each m)

FAB - MS : 717 (M + H)

25 実施例8

N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5
- (2 - チアゾリルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナ
 30 フチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 - 1.03 (3H, m), 2.50 - 3.90 (8H, m),
 4.50 - 5.00 (3H, m), 5.80 - 6.10 (1H, m), 7.07 - 8.16 (14H, m)

FAB - MS : 722 (M + H)

実施例 9

N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.87 and 0.89 (total 3H, each d, each J = 6.8Hz), 2.17 - 3.58 (9H, m), 4.45 - 4.80 (2H, m), 5.79 (1H, d, J = 3.3Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.00 - 7.12, 7.28 - 7.39, 7.45 - 7.54 and 7.59 - 7.84 (total 16H, each m)

FAB - MS : 667 (M + H)

実施例 10

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルカルバモイルフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 2.30 - 3.50 (8H, m), 4.20 - 5.40 (3H, m), 6.70 - 8.40 (21H, m)

FAB - MS : 677 (M + H)

実施例 11

N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (フェニルカルバモイル) - 5 - イソオキサゾリル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.83 - 1.01 (3H, m), 2.42 - 3.43 (8H, m), 3.52 - 3.64 (1H, m), 4.49 - 4.98 (2H, m), 6.17 and 6.19 (total 1H, each s), 7.11 - 7.35, 7.44 - 7.64 and 7.74 - 7.89 (total 14H, each m)

FAB - MS : 668 (M + H)

実施例 12

N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (4 - (フェニルカルバモイル) - 2 - ピリジル) プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.88 - 0.97 (3H, m), 2.53 - 2.88 (4H, m),

3.02 - 3.44 (3H, m), 3.54 - 3.79 (1H, m), 4.49 - 4.53 (1H, m), 4.72 - 5.03 (2H, m), 7.11 - 7.27, 7.34 - 7.55 and 7.65 - 7.89 (total 18H, each m), 8.45 - 8.50 (1H, m)

FAB - MS : 678 (M + H)

5 実施例 13

(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.04 - 1.11 (3H, m), 2.55 - 3.45 (8H, m),
10 4.24 - 4.37 and 4.71 - 5.06 (total 3H, each m), 5.67 and 5.69 (total 1H, each d, each J = 3.2Hz), 5.86 - 5.90 (3H, m), 6.64 - 6.96 (4H, m), 7.10 - 7.37 and 7.59 - 7.81 (total 10H, each m)

FAB - MS : 683 (M + H)

実施例 14

15 (2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (3 - ピリジルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] カルバモイルメチル] コハク酸塩酸塩

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.04 - 1.13 (3H, m), 2.50 - 3.75 (8H, m),
20 4.70 - 5.10 (3H, m), 5.86 and 5.90 (total 2H, each s), 5.90 - 6.00 (1H, m), 6.56 - 6.92 (3H, m), 7.04 - 7.40, 7.57 - 7.82 and 8.00 - 8.08 (total 7H, each m), 8.54 - 8.57, 8.67 - 8.70, 8.85 - 8.92, 9.44 - 9.45 and 9.53 - 9.57 (total 3H, each m)

実施例 15

25 (2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] カルバモイルメチル] コハク酸モノピバロイルオキシメチルエステルの製造

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.04 - 1.13 (3H, m), 2.50 - 3.75 (8H, m),
30 - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (フェ

ニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] カルバモイルメチル] コハク酸
 [実施例 13 の化合物] 38mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、トリエ
 チルアミン 23 μ l とピバロイルオキシメチルクロリド 16 μ l を加え、40°C で
 7 時間攪拌した。反応液を 0.1 規定塩酸に注ぎ、エチルエーテルで抽出後、有
 機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤
 を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー [ヘキサン/酢酸エチル = 1/3] で精製して、標題化合物 19mg (収率
 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 - 1.13 (3H, m), 2.49 - 3.33 (8H, m),
 3.97 - 4.94 (3H, m), 5.50 - 5.94 (5H, m), 6.54 - 6.85 (1H, m), 6.98 -
 7.00 (4H, m), 7.09 - 7.40 (1H, m), 7.53 - 7.81 (10H, m)

FAB - MS : 797 (M + H)

実施例 1 で原料として使用した 5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2 - ナフチルメ
 チルアミノ) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ブチル} - 2 - フランカルボン酸
 エチルエステルに代えて、対応するアミン誘導体を用い、他は実施例 1 と同様
 な反応を行って実施例 16 と 17 の化合物を得た。

実施例 16

(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニ
 ル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェノキシメチルフェニル) プロピル} - N -
 (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 - 1.00 (3H, m), 2.48 - 3.55 (8H, m),
 3.87 (3H, s), 4.22 - 4.80 (3H, m), 4.83 - 4.88 (2H, m), 5.10 - 5.50 (1H,
 br), 6.22 - 6.35, 6.72 - 7.20, 7.20 - 7.31 and 7.35 - 7.90 (total 19H,
 each m)

FAB - MS : 688 (M + H)

実施例 17

(2R*) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニ
 ル) - 1 - メチル - 3 - {3 - (フェノキシメチル) - 5 - (1, 2, 4 - オキサ
 ジアゾリル)} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル]
 コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.92 - 1.01 (3H, m), 2.61 - 3.80 (9H, m), 3.85 (3H, s), 4.60 - 5.10 (2H, m), 5.20 - 5.35 (2H, m), 7.28 - 7.60 (7H, m), 7.77 - 7.96 (6H, m)

FAB - MS : 680 (M + H)

5 実施例 18

(2R*) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-3- {(E) - 3-スチリルフェニル} プロピル] - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 - 0.95 (3H, m), 2.40 - 3.80 (9H, m), 3.86 - 3.88 (3H, m), 4.20 - 4.90 (2H, m), 6.15 - 6.98 (6H, m), 7.02 - 7.67 (11H, m), 7.72 - 7.95 (5H, m)

FAB - MS : 684 (M + H)

実施例 19

15 (2R*) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-3- {3- (2-フェニルエチル) フェニル} プロピル] - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

実施例 18 の化合物のジエステルである (2R*) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-3- {(E) - 3-スチリルフェニル} プロピル] - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステル 183mg をメタノール 5ml に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒 20mg を加え、室温常圧水素下、一夜接触還元した。反応液をセライトを敷いた濾過器で濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 1/1] で精製して、標題化合物のジ-tert-ブチルエステル体 125mg (収率 68%) を得た。

25 上記で得られたエステル体 120mg をトリフルオロ酢酸 4ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌後、トリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣を中圧液体クロマトグラフィー [Lobor column™, size A, RP-8 (メルク社製); アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 = 2/1] により精製して、標題化合物 30 89mg (収率 87%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 - 1.00 (3H, m), 2.50 - 3.18 (12H, m),
3.33 - 3.57 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.25 - 4.90 (2H, m), 6.08 - 6.97, 7.
02 - 7.50 and 7.58 - 7.92 (total 20H, each m)

FAB - MS : 686 (M + H)

5 実施例 20

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (4
- フェニルエチニルフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カル
バモイルメチルコハク酸

参考例 3 で得られた N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1
- メチル - 3 - (4 - フェニルエチニルフェニル) プロピル} - 2 - ナフチル
10 メチルアミン 22mg を塩化メチレン 1ml に溶解し、クロロホルミルメチル無
水コハク酸 12mg とジイソプロピルエチルアミン 12 μl を加えて室温で 45 分
間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残渣をテトラヒドロフラン 1ml と水 0.
5ml の混液に溶解し、水酸化リチウム一水和物 40mg を加えて室温で 15 分間
15 攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈後、1 規定塩酸を加えて酸性とし、
飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別
後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム薄層クロマトグラフィー
[KieselgelTM60F₂₅₄, ArtTM5744 ; クロロホルム / メタノール = 7 / 1] で精製
して、標題化合物 15mg (収率 53%) を無色油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 2.45 - 3.50
(8H, m), 4.25 - 4.40, 5.10 - 5.45 (total 1H, m), 4.45 - 4.83 (2H, m),
6.18 - 7.90 (20H, m)

FAB - MS : 658 (M + H)

上記反応で原料として使用した N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェ
25 ニル) - 1 - メチル - 3 - (4 - フェニルエチニルフェニル) プロピル} - 2
- ナフチルメチルアミンに代えて、対応するアミン誘導体を用い、他は実施
例 20 と同様な反応を行って実施例 21 ~ 22 の化合物を得た。

実施例 21

30 N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - {(E)
- 3 - スチリルフェニル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモ

イルメチルコハク酸

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.86 - 1.00 (3H, m), 2.48 - 3.45 (8H, m), 4.30 - 4.95 (3H, m), 6.31 - 7.90 (22H, m)

FAB-MS : 660 (M + H)

5 実施例 22

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-3-(5-フェノキシメチル-2-フリル) プロピル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.85 - 1.01 (3H, m), 2.50 - 3.70 (9H, m), 3.85 (3H, s), 4.50 - 5.02 (4H, m), 5.45 - 5.55 and 5.70 - 5.75 (total 1H, each m), 6.05 - 6.10 and 6.18 - 6.22 (total 1H, each m), 6.90 - 7.01 (3H, m), 7.10 - 7.60 (7H, m), 7.78 - 7.95 (6H, m)

FAB-MS : 678 (M + H)

実施例 23

15 4 - [N - [(1RS, 2RS) - 1-メチル-2-(4-ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2-フリル} プロピル] - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸の製造

(1) N - [(1RS, 2RS) - 1-メチル-2-(4-ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2-フリル} プロピル] - 2-ナフチルメチル
20 アミンの製造

参考例1で得られた5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2-ナフチルメチルアミノ) - 2 - (4-ニトロフェニル) プロピル} - 2-フランカルボン酸エチルエステル1.15gをエタノール10mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液4mlを加え、40°Cで2.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に1規定塩酸を加えて、酸性とした後、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をジメチルホルムアミド5mlに溶解後、アニリン453mgを加え、次いで塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド587mgを加えて室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、水、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水
30

硫酸マグネシウムにより乾燥後、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1] により精製して、標題化合物 973mg (収率 77%) を淡黄色泡状物質として得た。

- 5 (2) 4 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - ブタントリカルボン酸の製造
- 1, 2, 3, 4 - ブタンテトラカルボン酸 2, 3, 4 - トリエチルエステル [市販の meso - ブタン - 1, 2, 3, 4 - テトラカルボン酸のテトラエチルエステル体
- 10 をエタノールに溶解し、エステル体に対して 1 等量の 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて部分加水分解したもの] 21mg をクロロホルム 2ml に溶解し、塩化チオニル 5 μ l を加え、1 時間加熱還流した。反応液を 0°C に冷却後、N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - 2 - ナフチルメチルアミン
- 15 35mg のクロロホルム 0.5ml 溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art™ 5744, ; ヘキサン/酢酸エチル = 1/1] により精製して、標題
- 20 化合物のトリエチルエステル体 24mg (収率 43%) を得た。

上記で得られたエステル体をテトラヒドロフラン 2ml とエタノール 2ml の混液に溶解し、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 1ml を加えて室温で 18 時間攪拌した。1 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、

25 溶媒を減圧留去し、残渣を中圧液体クロマトグラフィー [Lobor column™, size A, RP - 8 (メルク社製); アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 = 1/1] により精製して、標題化合物 15mg (収率 70%) を白色粉末として得た。

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 2.30 - 3.90 (9H, m), 4.60 - 5.20 (3H, m), 5.70 - 6.70 (1H, m), 6.80 - 7.00 (1H, m), 7.

30

10 - 8.30 (16H, m), 8.80 - 9.00 and 9.20 - 9.40 (total 1H, m)

FAB - MS : 736 (M + H)

実施例 24

5 (3RS, 4RS) - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシ - 4 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル]
ブタン酸二ナトリウム及び (3SR, 4SR) - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシ
- 4 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3
- {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナ
10 フチルメチル) カルバモイル] ブタン酸二ナトリウムの製造

(1) (2RS, 3RS) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニト
 ロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル]
 - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラ
 ン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び (2SR, 3SR) - 2 - [N -
 15 [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェ
 ニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル)
 カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチ
 ルエステルの製造

実施例 23 (1) で得られた N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニ
 20 トロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピ
 ル] - 2 - ナフチルメチルアミン 87mg、参考例 4 の方法で合成した (2RS,
 3RS) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 2
 - カルボン酸 54mg 及び トリエチルアミン 97 μ l をクロロホルム 3ml に溶解
 し、氷冷下 2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリニウムクロリド 59mg の
 25 クロロホルム 1ml 溶液を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ
 クロロホルムにて抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。
 乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー [ヘキサン/酢酸エチル = 2/1] で精製して、ジアステレオマーの関
 係にある標題化合物をそれぞれ 39mg (シリカゲルカラムクロマトグラフ
 30 フィーにおける先行溶出成分 : 収率 32%)、49mg (シリカゲルカラムクロマト

グラフィーにおける後溶出成分；収率40%)を無色油状物として得た。

(2) (2RS, 3RS) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸及び (2SR, 3SR) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸の製造

(2RS, 3RS) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 28mg をギ酸 1ml に溶解し、室温で一晩放置した。反応液を減圧留去後、残渣にトルエンを加え、再留去し標題化合物 26mg (収率 99%) を白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 2.40 - 3.70 (6H, m), 4.00 - 4.20, 4.40 - 4.60 and 4.80 - 5.30 (total 4H, each m), 5.50 - 5.85 (1H, m), 6.70 - 7.00 (1H, m), 7.05 - 7.85 and 8.10 - 8.50 (total 17H, m)

FAB - MS : 676 (M + H)

同様な反応を行い、ジアステレオマーの関係にある化合物を得た。

(2SR, 3SR) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 and 1.05 (total 3H, each d, $J = 6.7\text{Hz}$), 2.70 - 4.90 (7H, m), 5.00 - 5.80 (4H, m), 6.75 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 8.30 and 8.50 - 8.80 (total 17H, m)

FAB - MS : 676 (M + H)

(3) (3RS, 4RS) - 3-カルボキシ-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS) - 1-メチル-2-(4-ニトロフェニル) - 3-{5-(フェニルカルバモイル) - 2-フリル} プロピル] - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル] ブタン酸二ナトリウム及び (3SR, 4SR) - 3-カルボキシ-4-ヒ
5 ドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS) - 1-メチル-2-(4-ニトロフェニル) - 3-{5-(フェニルカルバモイル) - 2-フリル} プロピル] - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル] ブタン酸二ナトリウムの製造

(3RS, 4RS) - 5-[N-[(1RS, 2RS) - 1-メチル-2-(4-ニトロ
フェニル) - 3-{5-(フェニルカルバモイル) - 2-フリル} プロピル]
10 - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 2-オキソテトラヒドロフラ
ン-4-カルボン酸26mgをメタノール5mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウ
ム水溶液76 μ lを加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧乾固することによ
り、標題化合物28mg (収率定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 2.40 - 3.70 (6H, m),
15 4.70 - 5.20 (4H, m), 5.60 - 5.80 (1H, m), 6.70 - 6.85 (1H, m), 7.15 -
8.20 (16H, m)

FAB - MS : 716 (M + Na)

同様な反応を行い、ジアステレオマーの関係にある化合物を得た。

(3SR, 4SR) - 3-カルボキシ-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)
- 1-メチル-2-(4-ニトロフェニル) - 3-{5-(フェニルカルバモ
イル) - 2-フリル} プロピル] - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル]
ブタン酸二ナトリウム

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 2.55 - 3.70 (6H, m),
25 4.60 - 4.95 and 5.15 - 5.50 (4H, each m), 5.62 and 5.71 (total 1H,
each d, each $J=3.1\text{Hz}$), 7.05 - 7.15 and 7.30 - 8.20 (total 16H, each
m)

FAB - MS : 716 (M + Na)

30 実施例 25

3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ブテン酸の製造

- 5 (1) 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]ブタン酸メチルエステルの製造

実施例 24 (1) で得られた (2RS, 3RS) - 2 - [N - [(1RS, 2RS) - 1 -
10 -メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 49mg をテトラヒドロフラン 2ml と水 0.5ml の混合液に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムにより
15 乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液に少過剰のジアゾメタンを室温に加えた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 2/1] で精製して、標題化合物 202mg (収率 78%) を黄色油状物として得た。

- 20 (2) 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ブテン酸メチルエステルの製造

3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]
25 ブタン酸メチルエステル 40mg をクロロホルム 5ml に溶解し、Dess-Martin 試薬 68mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、
30

乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™60F₂₅₄、Art™5744 ; ヘキサン/酢酸エチル=3/2] で精製して、標題化合物16mg (収率40%) を無色油状物として得た。

5 (3) 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ブテン酸の製造

10 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ブテン酸メチルエステル16mgをテトラヒドロフラン1mlと水0.3mlの混合液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.3mlを加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減
15 圧留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™60F₂₅₄、Art™5744 ; クロロホルム/メタノール=8/1] で精製して、標題化合物7.7mg (収率49%) を無色泡状物質として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 1.40 - 1.50 (9H, m), 2.80 - 3.40 (5H, m), 4.40 - 5.10 (4H, m), 5.45 - 5.73 (1H, m), 6.70 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 8.20 (17H, m)

FAB-MS : 748 (M + H)

25 実施例24(1)で原料として使用したN-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-2-ナフチルメチルアミンに代えて、対応するアミン誘導体を用い、他は実施例25と同様な反応を行って実施例26と27の化合物を得た。

実施例26

30 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)

カルバモイル] - 3 - ブテン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 1.35 - 1.55 (9H, m),
2.30 - 3.20 (5H, m), 4.25 - 5.00 (4H, m), 5.30 - 5.90 (3H, m), 6.30 -
6.95 (4H, m), 7.05 - 7.15 and 7.30 - 7.90 (total 13H, each m)

FAB - MS : 747 (M + H)

実施例 27

3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 4 - [N - {(1RS, 2RS)
- 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (3 - フェノキシメチルフェ
ニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - ブテ
ン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 - 1.10 (3H, m), 1.39 - 1.58 (9H, m),
2.29 - 3.32 (5H, m), 4.38 - 5.02 (6H, m), 6.12 - 8.02 (20H, m)

FAB - MS : 745 (M + H)

実施例 28

4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシカルボニル - 4 - [N - [(1RS, 2RS) - 1
- メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (フェニル
カルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメチル) カル
バモイル] - 3 - ブテン酸の製造

実施例 24 で原料として使用した N - {(1RS, 2RS) - 1 - メチル - 2 - (4
- ニトロフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プ
ロピル} - 2 - ナフチルメチルアミンに代えて、N - {(1RS, 2RS) - 1 - メ
チル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 - (フェニルカル
バモイル) - 2 - フリル} プロピル} - 2 - ナフチルメチルアミンを用い、他
は実施例 24 と同様な方法により得られた (3RS, 4RS) - 4 - [N - [(1RS,
2RS) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - {5 -
(フェニルカルバモイル) - 2 - フリル} プロピル] - N - (2 - ナフチルメ
チル) カルバモイル] - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシブタン酸二ナトリウ
ム 89mg を水に溶解し、1 規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルにて抽出し
た。抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を
減圧留去した。残渣を酢酸エチル 2ml に溶解し少過剰のジアゾメタンを加え

た後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1] で精製して、得られたジメチルエステルを実施例25(2)、(3)と同様に処理して、標題化合物13mg(収率15%)を無色油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 - 1.15 (3H, m), 2.80 - 3.30 (5H, m), 3.65 - 3.90 (3H, m), 4.20 - 4.90 (4H, m), 5.45 - 5.55 and 5.65 - 5.95 (total 3H, each m), 6.35 - 7.00 (4H, m), 7.05 - 7.15 and 7.25 - 7.90 (13H, each m)

FAB - MS : 705 (M + H)

10 実施例29

3-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ブテン酸の製造

15 実施例28の出発原料である(3RS, 4RS)-4-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-カルボキシ-4-ヒドロキシブタン酸二ナトリウム80mgをジメチルホルムアミド2mlに溶解し、アリルブロミド37 μ lを加え、室温
20 で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、エチルエーテルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=3/2] で精製し、得られたジアリルエステルを実施例25(2)、(3)と同様に処理して、標題化合物4.4mg(収率2.4%)を無色油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 2.50 - 3.30 (5H, m), 4.20 - 4.95 (6H, m), 5.20 - 5.55 (2H, m), 5.70 - 6.00 (3H, m), 6.35 - 7.00 (5H, m), 7.05 - 7.15 and 7.25 - 8.00 (13H, m)

FAB - MS : 731 (M + H)

実施例30

30 5-ヒドロキシ-4-イソプロポキシカルボニル-5-[N-[(1RS, 2RS)

-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-[5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル]プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]
-4-ペンテン酸の製造

(1) 5-ヒドロキシ-4-イソプロポキシカルボニル-5-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]ペンタン酸イソプロピルエステルの製造

実施例23(1)で得られたN-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)アミンと参考例5で得られた1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2, 4-ジイソプロピルエステルを実施例24(1)の方法で縮合反応に付して得られた5-アセトキシ-4-イソプロポキシカルボニル-5-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]ペンタン酸イソプロピルエステル99mgをイソプロパノール3mlに溶解し、ナトリウムイソプロポキシド9.8mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル=2/1]で精製し、標題化合物43mg(収率45%)を得た。

(2) 5-ヒドロキシ-4-イソプロポキシカルボニル-5-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-4-ペンテン酸の製造

5-ヒドロキシ-4-イソプロポキシカルボニル-5-[N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]ペンタン酸イソプロピルエステルを実施例25(2)、(3)と同様に処理することにより標題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82-1.00 (3H, m), 1.17-1.35 (6H, m),

2.10 - 3.80 (7H, m), 4.10 - 5.16 (5H, m), 5.49 - 5.73 (1H, m), 6.78 - 6.94 (1H, m), 7.06 - 8.22 (17H, m)

FAB - MS : 748 (M + H)

実施例 31

5 3-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(2,3-ジクロロベンジル)-
N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-
(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]カルバモイル]-4-ヒ
ドロキシ-3-ブテン酸の製造

10 実施例 24 で原料として使用した N-[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-
 -ニトロフェニル)-3-{5-(フェニルカルバモイル)-2-フリル}プロ
 ピル]-2-ナフチルメチルアミンに代えて、対応するアミン誘導体を用
 い、他は実施例 24 (1) と同様な方法により得られた (3RS, 4RS)-5-[N
 -[(1RS, 2RS)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-3-{5-(フェ
 15 ニルカルバモイル)-2-フリル}プロピル]-N-(2,3-ジクロロベ
 ンジル)カルバモイル]-2-オキソテトラヒドロフラン-4-カルボン酸
 tert-ブチルエステルを実施例 25 (2)、(3) と同様に処理することにより標
 題化合物を無色油状物として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 1.20 - 1.50 (9H, m),
 2.75 - 3.20 and 3.55 - 3.75 (total 5H, m), 4.30 - 5.00 (4H, m), 5.55
 - 5.95 (1H, m), 6.90 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.70 and 8.10 - 8.20 (total
 13H, m)

FAB - MS : 768 (M + H)

参考例 1

25 5-[(2RS, 3RS)-3-(2-ナフチルメチルアミノ)-2-(4-ニト
ロフェニル)ブチル]-2-フランカルボン酸エチルエステルの製造

(1) 5-{2-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブチル}-2-フランカル
 ボン酸エチルエステルの製造

30 p-ニトロフェニルアセトン 3.00g をジメチルホルムアミド 50ml に溶解
 し、氷冷攪拌下、60%油性水素化ナトリウム 0.70g を加えて同温度で 10 分間
 攪拌した。5-クロロメチル-2-フランカルボン酸エチルエステル 3.40g の

ジメチルホルムアミド5ml溶液及びヨウ化カリウム3.05gを加え、室温で2.5時間攪拌後、反応液に酢酸を加えて酸性とした。水とエチルエーテルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=5/1→2/1] により精製して、標題化合物5.48gを得た。

(2) 5 - {(2RS, 3SR) - 3-ヒドロキシ-2- (4-ニトロフェニル) ブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステルの製造

5 - {2- (4-ニトロフェニル) - 3-オキソブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステル5.48gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、-78°Cで冷却攪拌下、水素化トリsec-ブチルホウ素リチウムの1Mテトラヒドロフラン溶液16.5mlを加えて同温度で2時間攪拌した。反応液に水を加え、室温で30分間攪拌後、酢酸を加えて酸性とした。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=5/1→1/1] で精製して、標題化合物3.66gを得た。

(3)、5 - {(2RS, 3RS) - 3-アジド-2- (4-ニトロフェニル) ブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステルの製造

5 - {(2RS, 3SR) - 3-ヒドロキシ-2- (4-ニトロフェニル) ブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステル3.66gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン4.32g、アゾジカルボン酸ジエチルエステル2.60ml及びジフェニルリン酸アジド4.53gを加えて室温で18時間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=50/1] で精製して、標題化合物3.24gを得た。

(4) 5 - {(2RS, 3RS) - 3-アミノ-2- (4-ニトロフェニル) ブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステルの製造

5 - {(2RS, 3RS) - 3-アジド-2- (4-ニトロフェニル) ブチル} - 2-フランカルボン酸エチルエステル3.24gをテトラヒドロフラン50mlと水5mlの混液に溶解し、トリフェニルホスフィン2.37gを加えて6時間加熱還流

した。反応液を室温まで放冷後、エチルエーテルと水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール= 100/1 → 20/1] により精製して標題化合物 2.89g を得た。

(5) 5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) - 2 - (4 - ニトロフェニル) プチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステルの製造

5 - {(2RS, 3RS) - 3 - アミノ - 2 - (4 - ニトロフェニル) プチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル 0.97g をメタノール 10ml に溶解し、2 - ナフトアルデヒド 0.48g を加えて還流下に 1.5 時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、水素化ホウ素ナトリウム 0.16g を加えて室温で 15 分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル= 4/1] により精製して、標題化合物 1.15g を得た。

上記反応で原料として使用した p - ニトロフェニルアセトン及び/又は 5 - クロロメチル - 2 - フランカルボン酸エチルエステル及び/又は 2 - ナフトアルデヒドに代えて、対応するアリールアセトン誘導体及び/又はハロゲン化合物及び/又はアリールアルデヒド誘導体を用い、他は参考例 1 と同様な反応を行って、5 - {(2RS, 3RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) プチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル、3 - {(2RS, 3RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) プチル} 安息香酸エチルエステル、5 - {(2RS, 3RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) プチル} - 3 - イソキサゾールカルボン酸エチルエステル、2 - {(2RS, 3RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ナフチルメチルアミノ) プチル} - 5 - ピリジンカルボン酸エチルエステル、5 - {(2RS, 3RS) - 3 - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチルアミノ) - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル、N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェノキシメチルフェニル)}

プロピル} - 2 - ナフチルメチルアミン、N - [(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メ
トキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 3 - {5 - (フェノキシメチル)
- 3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾリル)} プロピル] - 2 - ナフチルメチルアミ
ン、N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メ
チル - 3 - {(E) - 3 - スチリルフェニル} プロピル] - 2 - ナフチルメチル
アミン、N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3
- {(E) - 3 - スチリルフェニル} プロピル] - 2 - ナフチルメチルアミン、
N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル
- 3 - (5 - フェノキシメチル - 2 - フリル) プロピル} - 2 - ナフチルメチ
ルアミン及び5 - {(2RS, 3RS) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (2, 3
- ジクロロベンジルアミノ) プチル} - 2 - フランカルボン酸エチルエステル
を得た。

参考例2

1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸 1, 2 - ジ - tert - プチルエステルの製造 及びその光学分割

リチウムジイソプロピルアミドの 1.5M シクロヘキサン溶液 13.1ml をテト
ラヒドロフラン 10ml に溶解し、-70°C で冷却攪拌下、酢酸ベンジル 2.96g の
テトラヒドロフラン溶液 (10ml) を加えて同温度で 30 分間攪拌した。次いで
マレイン酸のジ - tert - プチルエステル 2.96g のテトラヒドロフラン溶液
(10ml) を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に水 20ml 及びエチル
エーテル 50ml を加えて抽出し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオキサン
50ml に溶解し、10% パラジウム - 炭素触媒 0.4g を加えて、室温水素常圧下、
20 時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサンで
処理して得られた沈殿を濾取後、乾燥することにより、標題化合物 3.02g を無
色結晶性粉末、mp 55 - 57°C、として得た。

上記で得られたジ - tert - プチルエステル 12.97g とシンコニジン 13.24g
を四塩化炭素 1L に加熱して溶解後、種結晶を加えて室温で 24 時間放置した。
結晶を濾取後、再び四塩化炭素 1L に熱時溶解し、種結晶を加えて室温で 24 時
間放置する操作を更に 2 度繰り返すことにより、便宜上 (S*) - 体と命名し

た標題化合物のシンコニジン塩 6.66g、 $[\alpha]_D^{25} - 62.7^\circ$ (c 1.0, クロロホルム) を得た。

上記で得られたシンコニジン塩を、氷冷下、エチルエーテルと1規定塩酸の混液に溶解し、有機層を分取後、常法により後処理することにより、標題化合物の (S^*) - 体、 $[\alpha]_D^{25} + 4.44^\circ$ (c 0.92, クロロホルム) を無色油状物として得た。

上記の光学分割操作の際に得られたもう一方の鏡像異性体を多く含む画分を遊離の酸に変換後、キニーネを用いてイソプロピルエーテル中で同様の操作を行うと、便宜上 (R^*) - 体と命名した鏡像異性体を得られた。

参考例 3

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (4 - フェニルエチニルフェニル) プロピル} - 2 - ナフチルメチルアミンの製造
(2RS, 3SR) - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ブタノール [参考例 1 と同様な方法により製造] 1.54g をジメチルホルムアミド 45ml に溶解し、塩化 tert - ブチルジメチルシラン 1.4g とイミダゾール 1.2g を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にエチルエーテルと水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 15/1] で精製して、(2RS, 3SR) - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (4 - クロロフェニル) ブタン 2.02g (収率 99%) を得た。

上記で得られたシリル保護体 200mg をトルエン 10ml に溶解し、トリブチル (フェニルエチニル) スズ 400mg とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 44mg を加えて 5 時間加熱還流した。反応液にフッ化カリウム水溶液とエチルエーテルを加えてよく振り混ぜた後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフラン 5ml に溶解後、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 2ml を加えて室温で 7 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。

乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=10/1] で精製して、(2RS, 3SR) - 3 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-フェニルエチニルフェニル) - 2 - ブタノール141mg (収率89%) を得た。

5 上記で得られたアルコール体141mgを酢酸エチル2mlに溶解し、塩化メタンスルホニル62 μ lとトリエチルアミン161 μ lを加えて室温で30分間攪拌した。反応液から不溶の沈澱を濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をジメチルホルムアミド5mlに溶解後、アジ化ナトリウム255mgを加えて80°Cで4時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、エチルエーテルと水を加えて抽出し、
10 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をトリフェニルホスフィン187mgとともに10%含水テトラヒドロフラン7ml中で1時間加熱還流した。反応液を減圧乾固後、残渣をエタノールに溶解して再度減圧乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=50/1→
15 10/1] で精製して、(1RS, 2SR) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (4-フェニルエチニルフェニル) プロピルアミン129mg (収率92%) を得た。

上記で得られたアミン体38mgをメタノール1mlに溶解し、2-ナフトアルデヒド20mgを加えて6時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、水素化
20 ホウ素ナトリウム5mgを加えて室温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液とエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=4/1] で精製して、標題化合物22mg (収率42%) を得た。

25 上記反応で原料として使用したトリブチル(フェニルエチニル)スズに代えてトリブチル(スチリル)スズを用い、他は参考例3と同様な反応を行ってN - {(1RS, 2RS) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3-スチリルフェニル) プロピル} - 2 - ナフチルメチルアミンを得た。

参考例4

30 (2RS, 3RS) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロ

フラン-2-カルボン酸の製造

(1) (2RS, 3SR) - 2-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸の製造

(2RS, 3SR) - 5-オキソテトラヒドロフラン-2, 3-ジカルボン酸5.3g
5 をアセトン90mlに溶解し、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド6.6g
を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液にベンジルアルコール3.3mlを加え、
同温度で2日間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=4/1→クロ
ロホルム/メタノール=50/1] で精製して、標題化合物6.55gを黄色固体と
10 して得た。

(2) (2RS, 3RS) - 5-オキソテトラヒドロフラン-2, 3-ジカルボン酸2-
ベンジル 3-tert-ブチルエステルの製造

(2RS, 3SR) - 2-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロ
フラン-3-カルボン酸6.53gをクロロホルム70mlに溶解し、4-ジメチルア
15 ミノピリジン4.53g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ
ルボジイミド7.11g及びtert-ブチルアルコール4.70mlを順次加え、室温で
14時間攪拌した。反応液を氷冷した1規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出
した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒
を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢
20 酸エチル=5/1] で精製して、標題化合物5.16gを白色固体として得た。

(3) (2RS, 3RS) - 3-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロ
フラン-2-カルボン酸の製造

(2RS, 3RS) - 2-オキソテトラヒドロフラン-2, 3-ジカルボン酸2-
ベンジル 3-tert-ブチルエステル4.92gを酢酸エチル50mlに溶解し、10
25 %パラジウム-炭素触媒500mgを加え、室温水素常圧下3時間接触還元した。
触媒を濾別後、濾液を減圧乾固し、標題化合物3.44gを白色固体として得た。
参考例5

1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2, 4-ジイソプロピルエ
ステルの製造

30 (1) 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジイソプロピ

ルエステルの製造

1.5M リチウムジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液 38ml をテトラヒドロフラン 400ml に溶解し、グルタル酸ジイソプロピルエステル 10.3g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を -78°C 窒素雰囲気下滴下した。同温度で 30 分間
5 攪拌した後、ベンズアルデヒド 3.9g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液を滴下し、 -78°C で 1.5 時間攪拌した。反応液に、2 規定塩酸を加え、室温まで昇温させた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト
10 グラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 → 3/1] により精製して、標題化合物 6.14g を無色油状物として得た。

(2) 4-アセトキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジイソプロピルエステルの製造

4-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジイソプロピル
15 エステル 6.13g、ピリジン 30ml 及び無水酢酸 6ml の混合液にジメチルアミノピリジン 70mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 2 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト
20 グラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] で精製し、標題化合物 4.68g を無色油状物として得た。

(3) 1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸 2, 4-ジイソプロピルエステルの製造

4-アセトキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジイソプロピル
25 エステル 4.68g を四塩化炭素 20ml、アセトニトリル 20ml 及び水 20ml の混液に溶解し、りん酸二ナトリウム 12 水和物 9.7g、過ヨウ素酸ナトリウム 11.2g を加えた後、氷冷下、塩化ルテニウム 58mg を加え室温で 3 日間攪拌した。不溶物を濾別後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムで洗浄し、濾液と洗液を混合した後、水層を分取した。得られた水層を 6 規定塩酸を用
30 いて酸性とした後、エチルエーテルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナト

リウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、標題化合物1.58gを無色油状物として得た。

5 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れた蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) 阻害作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

10

15

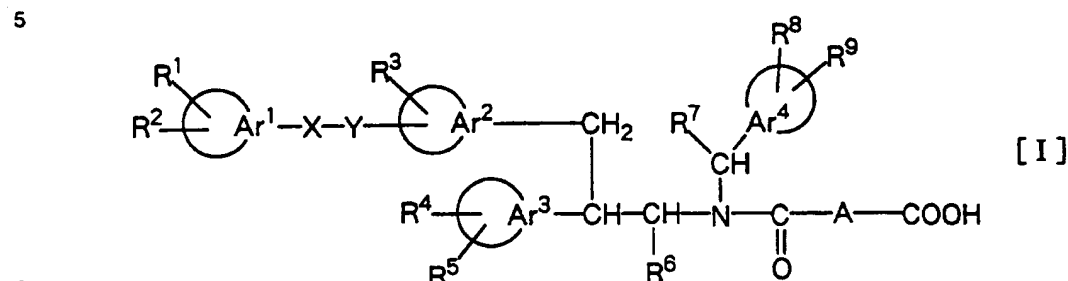
20

25

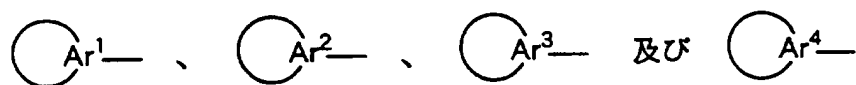
30

請求の範囲

(1) 一般式 [I]



[式中、



は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を；Aは低級アルキル基、
 15 水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低
 級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭
 化水素基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、カルボニ
 ル基、 $-\text{CHR}^a-$ （ここにおいて、 R^a は水素原子又は低級アルキル基を示す）
 20 若しくは $-\text{NR}^b-$ （ここにおいて、 R^b は水素原子又は低級アルキル基を示す）
 で表される基、又はX及びYが一緒になってビニレン基若しくはエチニレン
 基を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、
 水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^4 及び R^5 は同一又は異な
 25 って、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カ
 ルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキ
 ルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フル
 オアルキル基又は低級アルコキシ基を； R^6 は低級アルキル基を； R^7 は水素
 原子又は低級アルキル基を意味する。ただし、X及びYのいずれか一方が酸
 素原子、硫黄原子又は $-\text{NR}^b-$ （ここにおいて、 R^b は前記の意味を有する）で
 30 表される基を意味する場合、他方はカルボニル基又は $-\text{CHR}^a-$ （ここにおい

て、R^aは前記の意味を有する) で表される基を意味する] で表される化合物、その医薬として許容されうる塩又はエステル。

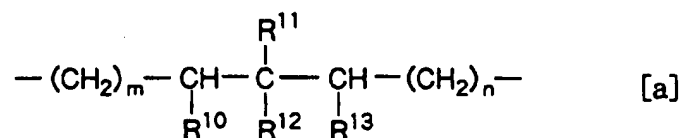
(2) Xが-NR^b- (ここにおいて、R^bは水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される基であり、かつYがカルボニル基である請求項1記載の化合物。

5 (3) Xが酸素原子であり、かつYが-CHR^a- (ここにおいて、R^aは水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

(4) X及びYがともに-CHR^a- (ここにおいて、R^aは水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

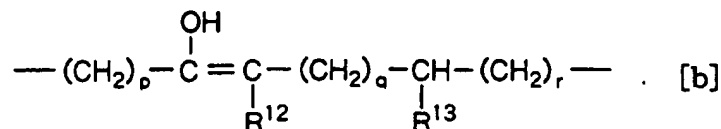
(5) X及びYが一緒になってビニレン基である請求項1記載の化合物。

10 (6) Aが式 [a]



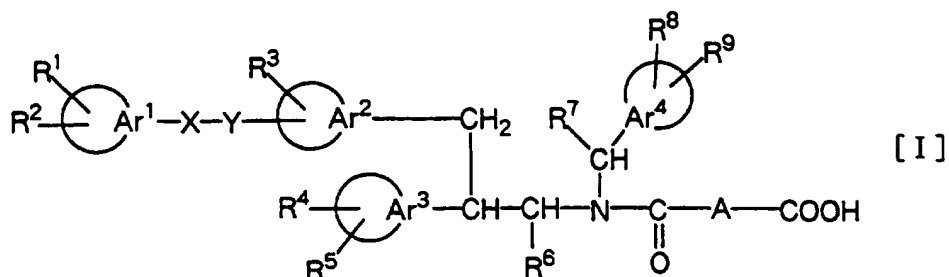
(ここにおいて、R¹⁰は水素原子、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基又はカルボキシル基を；R¹¹は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を；R¹²は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を；R¹³は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を；m及びnは同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

20 (7) Aが式 [b]



(ここにおいて、R¹²は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を；R¹³は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を；pは0又は1を；q及びrは同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

(8) 一般式 [I]



[式中、



は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を；Aは低級アルキル基、
 水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低
 級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭
 化水素基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、カルボニ
 ル基、 $-\text{CHR}^a-$ （ここにおいて、 R^a は水素原子又は低級アルキル基を示す）
 若しくは $-\text{NR}^b-$ （ここにおいて、 R^b は水素原子又は低級アルキル基を示す）
 で表される基、又はX及びYが一緒になってビニレン基若しくはエチニレン
 基を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、
 水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^4 及び R^5 は同一又は異な
 20 25
 って、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カ
 ルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキ
 ルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フル
 オロアルキル基又は低級アルコキシ基を； R^6 は低級アルキル基を； R^7 は水素
 原子又は低級アルキル基を意味する。ただし、X及びYのいずれか一方が酸
 素原子、硫黄原子又は $-\text{NR}^b-$ （ここにおいて、 R^b は前記の意味を有する）で
 表される基を意味する場合、他方はカルボニル基又は $-\text{CHR}^a-$ （ここにおい
 て、 R^a は前記の意味を有する）で表される基を意味する]で表される化合物、
 その医薬として許容されうる塩又はエステルを有効成分とする抗腫瘍剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/56, 215/12, 235/14, 263/56, 277/64, 307/52, 307/81, 317/60, 333/20, 413/12, C07D413/14, .
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/56, 215/12, 235/14, 263/56, 277/64, 307/52, 307/81, 317/60, 333/20, 413/12, C07D413/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-213992, A (Merck & Co., Inc.), August 24, 1993 (24. 08. 93) & EP, 535730, A & US, 5340828, A	1 - 8
A	JP, 5-279290, A (Merck & Co., Inc.), October 26, 1993 (26. 10. 93) & EP, 547670, A & US, 5260465, A	1 - 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
November 28, 1995 (28. 11. 95)

Date of mailing of the international search report
December 19, 1995 (19. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01589

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/19, 31/34, 31/36, 31/38, 31/415, 31/42, 31/425,
31/44, 31/47

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/19, 31/34, 31/36, 31/38, 31/415, 31/42, 31/425,
31/44, 31/47

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/56, 215/12, 235/14, 263/56, 277/64,</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/56, 215/12, 235/14, 263/56, 277/64,</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ONLINE</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP, 5-213992, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93) & EP, 535730, A & US, 5340828, A</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 5-279290, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 10月. 1993 (26. 10. 93) & EP, 547670, A & US, 5260465, A</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	JP, 5-213992, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93) & EP, 535730, A & US, 5340828, A	1-8	A	JP, 5-279290, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 10月. 1993 (26. 10. 93) & EP, 547670, A & US, 5260465, A	1-8
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	JP, 5-213992, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93) & EP, 535730, A & US, 5340828, A	1-8									
A	JP, 5-279290, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 10月. 1993 (26. 10. 93) & EP, 547670, A & US, 5260465, A	1-8									
<p>国際調査を完了した日</p> <p>28. 11. 95</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>19.12.95</p>										
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>佐藤 修</p>	<p>4 H 7 1 0 6</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3445</p>									

第2ページA欄の続き

307/52, 307/81, 317/60, 333/20, 413/12,
C07D413/14, A61K31/19, 31/34, 31/36,
31/38, 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47

第2ページB欄の続き

307/52, 307/81, 317/60, 333/20, 413/12,
C07D413/14, A61K31/19, 31/34, 31/36,
31/38, 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47